

SÉRIE A
N° SÉRIE 229
N° D'ORDRE :
253

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

M. OSCAR A. M. WYSS

DE ZÜRICH

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE DE LA SECOUSSE VÉRATRINIQUE
AVEC L'EXCITATION SÉLECTIVE PAR
LE TEMPS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le **10 MARS 1932** devant la Commission d'examen

MM. L. LAPICQUE.....	} <i>Président.</i>
H. LAUGIER.....	
R. COMBES.....	

Examineurs.

CAHORS

IMPRIMERIE TYPOGRAPHIQUE A. COUESLANT
(Personnel intéressé)

—
1931

SÉRIE A
N° SÉRIE 229
N° D'ORDRE :
253

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

M. OSCAR A. M. WYSS

DE ZURICH

1^{re} THÈSE. — ÉTUDE DE LA SECOUSSE VÉRATRINIQUE
AVEC L'EXCITATION SÉLECTIVE PAR
LE TEMPS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le

1931 devant la Commission d'examen

MM. L. LAPICQUE.....	<i>Président.</i>
H. LAUGIER.....	) <i>Examinateurs.</i>
R. COMBES.....	

CAHORS

IMPRIMERIE TYPOGRAPHIQUE A. COUESLANT
(Personnel intéressé)

—
1931

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen..... C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe
Doyen honoraire. M. MOLLIARD.

Professeurs hon. { H. LE CHATELIER.
H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
A. LEDUC.
E. HÉROUARD.
Emile PICARD.
Rémy PERRIER.

E. GOURSAT..... Analyse supérieure et algèbre supérieure.
N..... Mécanique physique et expérimentale.
P. JANET..... Electrotechnique générale.
F. WALLERANT..... Minéralogie.
P. PAINLEVÉ..... Mécanique analytique et mécanique céleste.
M. CAULLERY..... Zoologie (Evolution des êtres organisés).
Emile BOREL..... Calcul des probabilités et Physique mathém.
H. ABRAHAM..... Physique.
M. MOLLIARD..... Physiologie végétale.
E. CARTAN..... Géométrie supérieure.
Gabri l BERTRAND..... Chimie biologique.
Jean PERRIN..... Chimie physique.
L. LAPICQUE..... Physiologie générale.
M^{me} P. CURIE..... Physique générale et radioactivité.
G. URBAIN..... Chimie générale.
L. MARCHIS..... Aviation.
E. VESSIOT..... Théorie des fonctions et théorie des transformations.
A. COTTON..... Physique générale.
J. DRACH..... Application de l'analyse à la géométrie.
Charles FABRY... Physique.
R. LESPIEAU..... Théories chimiques.
P. PORTIER..... Physiologie comparée.
Charles PÉREZ... Zoologie.
Professeurs..... E. BLAISE..... Chimie organique.
P.-A. DANGEARD. Botanique.
N..... Zoologie (Enseignement P. C. N.).
Léon BERTRAND... Géologie structurale et géologie appliquée.
E. RABAUD..... Biologie expérimentale.
G. JULIA..... Calcul différentiel et calcul intégral.
Paul MONTEL..... Mécanique rationnelle.
V. AUGER..... Chimie appliquée.
P. WINTREBERT. Anatomie et histologie comparées.
O. DUBOSCO..... Biologie maritime.
Eugène BLOCH... Physique théorique et physique céleste.
A. MAILHE..... Etude des combustibles.
L. LUTAUD..... Géographie physique et géologie dynamique.
Henri VILLAT... Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB..... Géologie.
P. PASCAL..... Chimie minérale.
Léon BRILLOUIN. Théories physiques.
E. ESCLANGON... Astronomie.
H. BÉNARD..... Mécanique des fluides.
G. MAUGUIN..... Minéralogie.
L. BLARINGHEM.. Botanique.
A. GUILLIERMOND Botanique (P. C. N.).
A. DENJOY..... Mathématiques générales.
A. DUFOUR..... P. C. N. (P.C.N.).



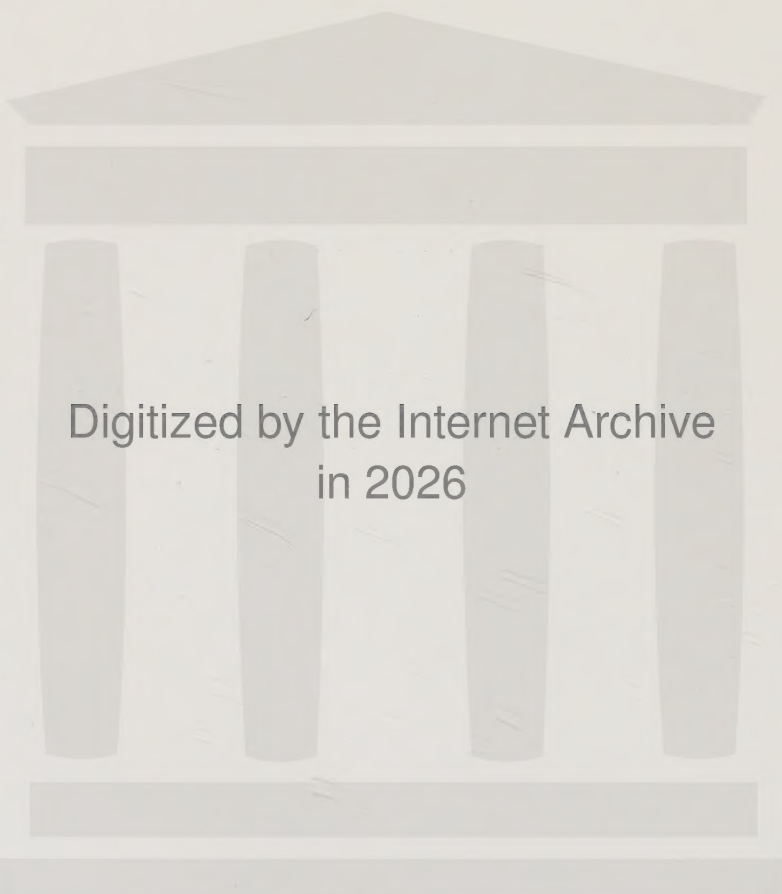
E. PÉCHARD..... Chimie (Enseign ^t P.C.N.).	M. FRÉCHET..... Calcul des Probabilités et Physiques mathématiques.
A. GUILLET..... Physique.	M ^{me} RAMART-Lucas Chimie organique.
M. GUICHARD..... Chimie minérale.	BÉGHIN..... Mécanique théorique des fluides.
A. MICHEL-LÉVY. Pétrographie.	FOCH..... Mécanique expérimentale des fluides.
A. DEREIMS..... Géologie.	PAUTHENIER..... Physique (P. C. N.)
H. MOUTON..... Chimie physique.	VILLEY..... Mécanique physique et expérimentale.
L. DUNOYER..... Optique appliquée.	DE BROGLIE..... Théories physiques.
M. JAVILLIER... Chimie biologique.	LABROUSTE..... Physique du Globe.
ROBERT-LÉVY... Zoologie.	FREUNDLER..... Chimie (P. C. N.).
A. DEBIERNE... Radioactivité.	PRENANT..... Zoologie.
E. DARMOIS..... Physique.	P. JOB..... Chimie générale.
G. BRUHAT..... Physique.	CHRÉTIEN..... Optique appliquée.
F. PICARD..... Zoologie (Evolution des êtres organisés).	
L. JOLEAUD..... Paléontologie.	

Secrétaire..... A. PACAUD.

A MON MAITRE

M. LOUIS LAPICQUE,

*Professeur de Physiologie générale de la Sorbonne,
Professeur honoraire au Muséum National d'Histoire Naturelle,
Membre de l'Académie de Médecine,
Membre de l'Académie des Sciences.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

Dans ces recherches présentes, qui ont été faites pendant l'année universitaire 1928-29, au Laboratoire de Physiologie Générale de la Sorbonne, la conception de « l'excitabilité en fonction du temps », émise et développée par le professeur Lapique, a servi de base à l'analyse du mécanisme de la contraction musculaire dans l'intoxication par la vératrine.

C'est à l'honorable professeur Lapique que j'adresse mes plus vifs remerciements, de ce qu'il a bien voulu m'introduire si aimablement dans son Laboratoire, et de m'avoir initié, par la méthode de mesurer la chronaxie, dans ce chapitre nouveau de la Physiologie. C'est également M. Lapique qui a eu l'obligeance de me proposer à traiter ce sujet, et qui a suivi ce travail avec le plus grand intérêt, tout en m'appuyant tant au point de vue d'expériences, que théorique. Je remercie de même Mme Lapique, pour ses précieuses indications et ses bons conseils, qui me furent d'une grande utilité pour mon ouvrage.

Mes remerciements les plus sincères s'adressent aussi aux collaborateurs de M. Lapique, notamment à M. et Mme Chauchard, pour l'intérêt continuel qu'ils ont porté à ces recherches, ainsi que pour leurs bonnes directives expérimentales, comme aussi à M. Laugier qui, par ses précieux conseils, a témoigné son grand intérêt pour mon étude. Je suis aussi très reconnaissant à M. Monnier, pour sa participation amicale et intéressée à mon travail.

J'exprime également toute ma profonde reconnaissance à M. le professeur Hess (Zurich), de son bienveillant conseil de m'avoir engagé à me rendre à Paris pour suivre les cours de M. Lapique, ainsi que pour son appui d'introduction chez M. Lapique.

**ÉTUDE DE LA
SECOUSSE VÉRATRINIQUE
AVEC L'EXCITATION
SÉLECTIVE PAR LE TEMPS**

PRÉFACE

L'action de la vératrine sur le tissu musculaire strié a été sans cesse l'objet de nombreuses recherches, depuis les premiers travaux de Koelliker en 1856. Récemment, Querido (1928) a rassemblé, dans une publication détaillée et très approfondie, presque tous les résultats les plus divers relevés jusqu'alors, et les a soumis à un examen critique. Querido a établi surtout des mesures très exactes quant à l'influence de l'intensité d'excitation, et du degré d'intoxication sur la forme et la grandeur de la secousse vératrinique. Cependant, dans tous les travaux publiés jusque-là, tant que je sache, la question n'a jamais été soulevée : peut-être qu'un rôle aussi important pour l'établissement de la contraction vératrinique, pourra-t-il être attribué également à la durée de l'excitation ? ; et Querido, de même, n'a pas touché cette partie du problème. Or, déjà en cette même année, Kodera et Von Bruecke essayèrent, avec des passages de courant électrique de différente durée, de démontrer pour les deux sommets de la secousse vératrinique, deux excitabilités différentes par la vitesse. Mais c'est bien le but de cet exposé de rechercher, si et de quelle façon la constante de temps de l'excitation influe sur la forme de la secousse vératrinique. Le résultat sommaire de ces expériences fut publié dans une note préliminaire présentée à la Société de Biologie le 29 juin 1929.

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION – HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER

Le phénomène musculaire provoqué par la vératrine

A. LA COURBE COMPLEXE	21
1. Le vératrinogramme	21
2. La courbe complexe chez le muscle normal	23
a) La décomposition de la courbe complexe.....	23
b) Le « nez de Funke » et les contractions à deux sommets	25
c) La contraction prolongée	26
α . La contracture physiologique	27
β . La contraction idiomusculaire	30
γ . Le tétanos de fermeture et le tétanos d'ouverture	31
d) Les diverses façons d'expliquer la courbe complexe	32
B. EXPLICATION DE LA COURBE COMPLEXE. APPLICATION A L'ANALYSE DE LA CONTRACTION VÉRATRINIQUE	34
1. Les théories dualistes	34
a) L'hypothèse de Gruetzner	34
b) La théorie de Bottazzi. La contractilité du sarco-plasma	39
2. Les théories monistes	48
a) La conception du phénomène multiple	48
b) La conception du phénomène unique	53

CHAPITRE II

Le rôle de la constante de temps de l'excitation dans le phénomène musculaire provoqué par la vératrine

A. L'EXCITABILITÉ EN FONCTION DU TEMPS ; SA SIGNIFICATION POUR LA THÉORIE DUALISTE	57
1. La différence de rapidité dans le muscle mixte...	57
2. L'excitation sélective par le temps avec les ondes du double condensateur	59
3. La détermination de la constante de temps. Les chronaxies distinctes dans le muscle mixte	61
B. LA TENTATIVE DE DISCERNER DEUX EXCITABILITÉS ET DEUX CONTRACTILITÉS, DIFFÉRENTES PAR LA RAPIDITÉ, DANS LE MUSCLE STRIÉ EMPOISONNÉ PAR LA VÉRATRINE	63
1. La détermination de deux chronaxies distinctes dans le muscle vétratrinisé. — L'influence de la vératrine sur l'excitabilité du muscle	63
2. L'excitation sélective par le temps appliquée au phénomène de la vératrine. — L'étude de la contrac- tion vétratrinique avec les ondes du double conden- sateur	66

DEUXIEME PARTIE

EXCITATION DU MUSCLE VÉRATRINISÉ AVEC LES ONDES DU DOUBLE CONDENSATEUR

CHAPITRE III

Technique expérimentale

A. APERÇU GÉNÉRAL	71
B. PROCÉDÉ OPÉRATOIRE	73
C. TECHNIQUE INSTRUMENTALE	75
1. Double condensateur	75
2. Dispositif d'excitation. (Détermination de l'excita- bilité)	80
3. Electrodes	83
4. La résistance de la préparation physiologique ..	84
5. Enregistrement	86

CHAPITRE IV

Données expérimentales

A. INTRODUCTION. MUSCLE NORMAL	87
B. INTOXICATION MOYENNE	89
1. Excitation directe	89
2. Excitation indirecte	106
C. INTOXICATION FAIBLE	123
D. INTOXICATION FORTE	129
E. CONCLUSIONS PRÉLIMINAIRES	141
F. LA FORME DE LA CONTRACTION VÉRATRINIQUE	143
1. Influence du degré d'intoxication, et de l'intensité et de la durée de l'excitation sur la forme du vératri- nogramme	143
2. La contraction vératrinique à laquelle le premier sommet fait défaut. (Action combinée de la vératrine et du curare)	148
3. Formes spéciales de l'élévation secondaire	150

TROISIEME PARTIE

CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES

CHAPITRE V

La conception du phénomène dualiste

Discussion de la théorie de Bottazzi

A. RECHERCHE D'UNE EXCITABILITÉ LENTE DU MUSCLE VÉRATRI- NISÉ, A L'AIDE DE L'EXCITATION SÉLECTIVE PAR LE TEMPS .	157
B. RECHERCHE D'UNE EXCITABILITÉ LENTE DU MUSCLE VÉRA- TRINISÉ, PAR LA DÉTERMINATION DES SEUILS POUR LES ONDES DU DOUBLE CONDENSATEUR	160
C. L'ÉLEVATION SECONDAIRE DE LA CONTRACTION VÉRATRINI- QUE EST-ELLE COMPARABLE A UNE SECOUSSE LENTE ?	175

CHAPITRE VI

Essai d'une nouvelle théorie

A. RÉSUMÉ DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES	179
B. LE TÉTANOS VÉRATRINIQUE	181
1. La propagation de l'excitation dans le muscle véra-	
trinisé	182
a) L'effet vératrinique prend son origine dans le	
processus de contraction de la secousse initiale	184
b) L'excitation directe est plus efficace que l'excit-	
ation indirecte	185
c) La contraction vératrinique à laquelle le premier	
sommets fait défaut	187
d) La transmission de l'excitation à des fibres ner-	
veuses. Décontraction instantanée	190
2. La fonction réitérée d'une seule et même fibre mus-	
culaire	191
C. MÉCANISME DE L'ACTION COMBINÉE DE LA VÉRATRINE ET	
DU CURARE	195

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION — HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER

Le phénomène musculaire provoqué par la vératrine

A. La courbe complexe

1. Le vératrinogramme

1. — Un muscle squelettique, en état normal, répond à une unique perturbation excitante — un choc mécanique ou électrique, une variation brusque de température — avec une contraction simple d'une allure plus ou moins rapide. Tendue par une force mécanique convenable, au moment de l'excitation, le muscle se raccourcit vivement et revient aussitôt à sa position première. Ce phénomène dure l'espace d'un instant et porte le nom de secousse. Le même muscle, empoisonné par la vératrine et excité par le même unique choc, se contracte d'une manière différente et plus compliquée. En général, l'on a l'impression d'une secousse rapide suivie d'une contraction lente. Au lieu de se relâcher complètement, le muscle se raccourcit à nouveau, mais plus lentement. La durée de cette seconde contraction est beaucoup plus longue que celle de la secousse rapide et la décontraction en est ralentie. Si le muscle est attelé à un levier dont la pointe frotte sur la surface enfumée d'un cylindre tournant, on a le moyen d'enregistrer graphiquement tout raccourcissement du

muscle, et en cas d'excitation l'on obtient des courbes de contraction, des mécano-myogrammes (véatrinogrammes).

Dans le cas de la secousse normale, l'on a le graphique simple de la figure 1 *a*, tandis que la contraction d'un muscle véatrinisé doit fournir, d'après la description ci-dessus, un graphique de la forme de 1 *b*.

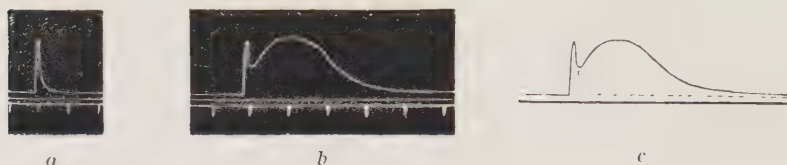


FIG. 1

- a) Secousse normale. b) Secousse véatrinique.
c) Décomposition de la courbe complexe.

C'est la forme classique de la contraction véatrinique, obtenue pour la première fois en 1866 par Prévost d'une part, et par Von Bezold et Hirt d'autre part.

Au premier abord, une telle courbe à deux sommets se présente comme la superposition de deux contractions simples d'une allure différente. Au point de vue géométrique, il est très facile de décomposer cette courbe complexe en deux courbes simples d'allure continue, correspondant à deux contractions élémentaires et distinctes, dont la première est, ainsi que 1 *a*, une secousse rapide pure et simple, la seconde une contraction lente (fig. 1 *c*). Mais, au point de vue physiologique, nous ne savons pas si une décomposition en deux mouvements particuliers est justifiée pour la contraction véatrinique, c'est-à-dire nous ignorons si l'élévation secondaire est une contraction distincte « sui generis », ou si elle prend naissance de la secousse initiale.

D'autre part, la courbe véatrinique présente parfois un aspect fort semblable à certaines formes de contractions singulières, qui se produisent quelquefois sur des muscles normaux. Ce sont surtout les contractions à deux sommets et les différentes formes de contractions prolongées. En généralisant l'expression suggérée par la courbe véatrinique typique, nous pouvons appliquer le terme de

« courbe complexe » (courbe d'une contraction complexe) à chaque courbe de contraction qui a subi une modification dans son allure continue. La comparaison de la contraction vératrinique à ces divers genres de courbes complexes de muscles non intoxiqués, a apporté une contribution notable à l'étude du phénomène de la vératrine. Dans l'un et l'autre cas, les mêmes considérations théoriques ont servi de base à l'explication du phénomène complexe.

2. La courbe complexe chez le muscle normal

2. — La courbe complexe, phénomène caractéristique dans l'action de la vératrine sur le muscle strié, n'est pas inconnue en physiologie musculaire normale.

En examinant les secousses simples et élémentaires de muscles normaux, on peut constater que, dans certaines conditions, la forme de la courbe se distingue par une altération du décours continu. Dans le cas le plus simple, le muscle se décontracte en deux temps. Il ne reprend sa longueur primitive qu'après un retard qui se manifeste dans la branche descendante par un stade de demi-contraction plus ou moins durable, par une bosse ou simplement par un ralentissement à partir d'un point quelconque dans la descente de la courbe. Parfois, après avoir commencé à s'allonger, le muscle se contracte à nouveau et reprend ensuite plus lentement sa longueur primitive. De tels graphiques peuvent ressembler beaucoup à la courbe mixte de la vératrine.

a) La décomposition de la courbe complexe

Lapicque (1929, p. 100) a récemment montré qu'une courbe de contraction, ayant subi dans sa partie descendante une des modifications décrites, peut être considérée « correctement au point de vue géométrique, mais complaisamment au point de vue physiologique », comme la superposition de deux secousses élémentaires d'une rapidité différente. Il est légitime d'étendre ce raisonnement aux cas moins fréquents, où le muscle ralentit son mouvement dans la phase de l'élévation, de sorte que la branche ascen-

dante du tracé est recourbée, ou même présente, si le muscle s'accélère ensuite, une concavité vers le haut.

La décomposition géométrique d'une des courbes complexes indiquées ci-dessus est très facile. On n'a qu'à poursuivre la secousse lente en arrière vers l'origine, et une simple soustraction rend complète la secousse rapide. On voit bien ainsi que, si c'est la partie descendante qui est altérée, la secousse rapide est plus haute que la secousse lente, tandis qu'une secousse lente qui surmonte la secousse rapide donne lieu à une modification de la branche ascendante.

D'autre part, il existe certaines courbes complexes qui ne répondent pas à la règle de la décomposition en deux secousses simples. Lorsque le muscle, au lieu de s'allonger complètement, s'arrête dans un stade de raccourcissement permanent qui ne disparaît que peu à peu, la forme de la contraction secondaire obtenue par le procédé géométrique s'écarte sensiblement de l'allure d'une secousse lente. Elle présente un plateau plus ou moins étendu, ce qui est inconciliable avec la forme d'une secousse élémentaire.

Une telle contraction permanente, qui entre dans la phase de la décontraction, est la forme type de la « contracture physiologique ». D'ailleurs, nous la retrouvons très souvent dans l'empoisonnement causé par la vératrine. Je propose d'appeler cette forme de courbe complexe la « contraction prolongée ».

La courbe complexe peut donc être référée à une combinaison de deux contractions autonomes d'une part, ou au phénomène de la contracture d'autre part.

La superposition de deux contractions distinctes n'est indiscutable dans sa naissance, que si la séparation des deux secousses simples a été réalisée par l'expérience, et que l'on peut attribuer à chacune un substrat d'une contractilité particulière.

Quant à la contracture, il nous manque encore une explication satisfaisante, et l'on a ramené sous cette expression nombre de phénomènes différents (voir Gasser, 1930).

Nous allons passer en revue les formes diverses de courbes complexes du muscle non intoxiqué. Dans le dédouble-

ment du sommet, la courbe vératrinique se rattache au phénomène du « nez de Funke » ; tandis qu'ailleurs l'analogie à la contraction prolongée est fort suggestive en vue de la longue durée du raccourcissement secondaire.

b) Le « nez de Funke » et les contractions à deux sommets

3. — Dès les premières recherches sur la forme de la contraction musculaire, les physiologistes ont remarqué des modifications dans l'allure des secousses élémentaires et ont enregistré des « courbes complexes ».

En 1872, Fick a observé un dédoublement du sommet dans les courbes de secousses simples obtenues par une excitation unique très forte (*übermaximale Zuckung*). Funke (1874) a constaté dans la fatigue du muscle, un allongement de la secousse élémentaire, causé presque uniquement par un ralentissement de la décontraction. La branche descendante de la courbe subit assez souvent une altération typique : elle devient concave vers l'axe du temps, elle présente parfois une bosse ou un rebondissement qui, dès lors, porte le nom de « nez de Funke ». D'autre part Tigerstedt (1875, 1885, p. 199), en excitant le muscle directement, a obtenu des formes de secousse différentes et quelquefois à double sommet, selon la position des électrodes. Dans les tracés de secousses simples enregistrées par Kronecker et Stirling (1878), le nez de Funke est très net. En 1880, Cash a étudié la durée et la forme de la secousse de divers muscles squelettiques de la grenouille, de la tortue et du lapin, et il a trouvé que la position du sommet et la forme de la courbe sont une propriété spéciale du muscle. Yeo et Cash (1883, 1884-85) ont observé des courbes à deux sommets sur le muscle triceps sural du rat, chez la tortue et le crapaud et les appellent « *clonic and tonic summit* ». Overend (1888-89), a constaté soit une bosse dans la phase ascendante de la courbe, soit une élévation secondaire, et il remarque que ces modifications se distinguent de plus en plus nettement dans la fatigue.

Désormais, dans des cas nombreux, on a retrouvé la courbe complexe, notamment sous la forme du nez de Funke : Rollet (1896, 1898), Carvallo et Weiss (1900). Paukul (1904) a fait reproduire les secousses d'un bon

nombre des muscles du lapin, dont la plupart sont des courbes complexes, et Bottazzi (1907 *a*) a observé le nez de Funke chez le diaphragme du chien. Graham Brown (1908) considère la courbe complexe comme la forme régulière de l'activité du muscle squelettique. De Boer (1915, 1921) suppose que la courbe complexe soit l'expression de l'innervation tonique du muscle, et Riesser (1921), sur le lapin, ne retrouve la courbe complexe qu'au muscle rouge, et se range de l'avis de De Boer en attribuant au muscle rouge la fonction tonique. Or, Riesser fait remarquer que sur le muscle pâle, la courbe complexe apparaît seulement à la suite d'un empoisonnement par la vératrine. Ensuite, la courbe complexe fut étudiée par Hartree et Hill (1921) et par Harmon (1922), et Szabuniewicz (1930) a récemment constaté que l'on obtient la courbe complexe sur le muscle normal, de façon régulière, à condition que la polarisation électrique du muscle soit empêchée. (Voir aussi une publication tout à fait récente de Sugai, 1930).

c) La contraction prolongée

4. — C'est des plus importants pour l'étude du phénomène de la vératrine, de considérer tout spécialement les différentes formes de contractions prolongées observées sur le muscle non intoxiqué, et dont le mécanisme interne pourra être probablement en relation étroite avec le mécanisme essentiel de l'effet vératrinique.

La contraction prolongée est caractérisée par un raccourcissement permanent qui fait suite immédiatement à la contraction initiale et ne disparaît que peu à peu. Cette forme de contraction secondaire ressort très souvent dans l'empoisonnement par la vératrine. En opérant sur le muscle normal, l'on obtient des contractions prolongées au moyen de certaines modifications dans l'emploi du courant électrique :

α) Dans un certain nombre de cas, la contraction prolongée est la réponse à une seule excitation unique très forte, portée directement sur le muscle, et qui a provoqué la secousse initiale, et le muscle reste contracté dans un stade permanent en l'absence de tout courant électrique. C'est la « contracture physiologique » (Tiegel).

β) En excitant le muscle directement par un courant galvanique, l'on voit de même se produire une contraction prolongée qui est due à l'état permanent du courant. C'est donc bien une espèce de « contraction idiomusculaire » (Schiff).

γ) Dans l'excitation par l'intermédiaire du nerf, le passage d'un courant constant très fort fait apparaître une contraction prolongée de caractère tétanique : « tétanos de fermeture » (Pflueger) ; de façon analogue, la rupture d'un courant constant d'intensité considérable donne lieu à un « tétanos d'ouverture » (Ritter).

En outre, l'on observe la contraction prolongée (contracture), ainsi que les contractions à deux sommets (rebondissement), sous l'influence d'un grand nombre de substances chimiques appliquées soit au nerf soit au muscle, sur quoi je ne m'arrête pas davantage (voir Gasser 1930).

Or, il faut remarquer que, dans la contracture au sens de Tiegel, ainsi que dans le tétanos de fermeture et dans la contraction idiomusculaire, le stade du raccourcissement durable se présente parfois sous la forme d'une élévation secondaire, de sorte qu'il existe la plus grande analogie à la courbe vératrinique typique. Cette analogie si même superficielle est pourtant fort suggestive, et divers auteurs supposent qu'un même mécanisme de telle ou autre façon est à la base de l'effet vératrinique d'une part, et de l'une ou l'autre de ces trois formes cardinales de la contraction prolongée d'autre part.

α. LA CONTRACTURE PHYSIOLOGIQUE

5. — Un relâchement incomplet du muscle après une secousse simple et unique fut observé par Valentin, Helmholtz et Marey dans la fatigue, et Schiff (1858/59, p. 17) et Hermann (1859, 1861, 1876) l'ont retrouvé et signalé comme règle générale. Ce dernier l'a décrit sous le nom de « résidu de contraction » (Hermann, 1879, I, p. 35). En 1870, Kronecker a étudié ce phénomène du « relèvement d'abscisse », et le discerne de la fatigue (Kronecker et Hail, 1879). Les premières observations méthodiques ont été faites par Tiegel (1876) sur des grenouilles, au commence-

ment du printemps. Il introduit le terme de « contracture physiologique » (*physiologische Muskelkontraktur*), et montre qu'elle ne se produit que dans l'excitation directe très forte (onde induite d'ouverture d'intensité considérable). Mais Ranvier, en 1876, a relevé également que l'on obtient un « tétanos » à l'aide d'une excitation directe et unique (tétanos de tonicité). Ensuite, la contracture au sens de Tiegel a été étudiée par Rossbach et Harteneck (1877) chez les mammifères, par Von Frey (1887) et Von Kries (1884), et par Mosso (1890, p. 136-159) et Schaeffer (1920) chez l'homme.

D'autre part, Richet a constaté en 1879 que le phénomène de la contracture est extrêmement net dans le muscle de la pince de l'écrevisse, et indique que l'excitation indirecte est en général sans action contracturante. Dans certaines conditions, la contracture ne s'établit qu'après le relâchement complet de la contraction principale, et c'est ainsi que se forme « l'onde secondaire » (Richet), qui succède à la secousse simple et élémentaire. En opérant sur le même muscle, L. et M. Lapicque (1903) ont fait reconnaître que c'est impossible d'obtenir par une stimulation brève et intense une contraction sans contracture, et que l'on a la contracture seule avec une excitation très forte, mais qui est d'une durée si courte qu'elle ne procure plus de contraction simple. En 1912, M. Lapicque et J. Weill ont démontré, sur divers muscles connus différents par la rapidité de contraction, que la contracture se produit à la suite d'une excitation directe, très courte relativement à la rapidité du muscle, et qui est d'une intensité considérable. Ten Cate (1927) suppose que la « contraction permanente secondaire » du muscle de fermeture de la pince de l'écrevisse soit l'expression de la fonction tonique, qui se discerne de la fonction tétanique de ce même muscle.

Mais un certain nombre d'auteurs ont reconnu que des contractures plus ou moins semblables à la contracture de Tiegel peuvent être obtenues de même dans l'excitation par l'intermédiaire du nerf. Mosso (1890) et Schaeffer (1920) l'avaient observé chez l'homme, Richet (1899) et Ten Cate (1927-1928) sur le muscle de la pince de l'écrevisse. Cependant, comme le fait remarquer Beritoff (1923), si le muscle

est excité par la voie du nerf, la contracture est mise en jeu bien plus facilement par une stimulation réitérée. Cet auteur, en étudiant la contracture qui fait suite à une excitation téτανique prolongée portée sur le nerf, a pu constater qu'une excitation unique et indirecte ne produit de contracture que dans des cas spéciaux. Au moyen d'excitations indirectes répétées, Lindeboom (1928) a retrouvé la contraction permanente secondaire sur les muscles du membre antérieur des grenouilles mâles pendant la période de l'étreinte ; et Ten Cate (1928) a observé le phénomène correspondant sur divers muscles de la grenouille, en état normal, et y voit la fonction tonique de la fibre musculaire striée. Or, il fut démontré récemment par Bremer (1928), qu'une lente contraction secondaire des muscles squelettiques des amphibiens, qui suit la secousse rapide, est la réponse à une sommation d'influx nerveux dont l'intervalle est situé entre 2σ et 5σ , et pour laquelle Bremer a proposé le nom de « contracture neuro-musculaire ».

En outre, de nombreux chercheurs ont abordé le problème de la contracture physiologique, dont plusieurs d'entre eux ont fait relever la ressemblance frappante entre la contracture de Tiegel et la contraction véàtrinique : Schenck (1895), Bottazzi (1901, p. 383, 387), Ioteyko (1902, p. 295), De Boer (1915), Boehm (1920, p. 254), Riesser (1921), Riesser et Neuschlosz (1922 *a*), Hofmann et Floessner (1923), Rehsteiner (1927), Gasser (1930). Hofmann et Floessner (p. 19) et Bottazzi (pl. X) ont fait reproduire des contractures au sens de Tiegel qui rappellent très bien la forme du véàtrinogramme typique.

Il existe encore une forme de contracture musculaire qui paraît être en certaine relation avec la contracture physiologique d'une part et la contraction véàtrinique d'autre part : c'est le phénomène de Kohnstamm (1915), découvert par Salmon en 1914 et décrit dans la suite par divers auteurs comme « contraction automatique qui suit les efforts musculaires volontaires » (*e. a.* Csiky 1915, Salmonson 1920, Bottazzi et Bergami 1924, Pereira 1925, Noica 1925, Salmon 1925, Fontes 1927 *a, b* ; 1928). Il est à remarquer que cette contracture dite automatique se produit comme post-contraction passagère après faradisation

très intense du muscle isolé (voir Fontes 1928), et certains auteurs supposent qu'il s'agit d'un phénomène purement musculaire (Csiky, Salomonson, Bottazzi et Bergami, Pereira, Fontes). Or Fontes (1927 *b*) a constaté que cette contraction automatique est fortement prononcée sous l'influence de la vératrine.

β. LA CONTRACTION IDIOMUSCULAIRE

6. — Dans l'excitation directe effectuée par le courant galvanique, Schiff (1856, 1858/59), Vulpian (1857, 1858) et Kuehne (1859) ont vu se produire un gonflement du muscle, localisé à la cathode au moment de la fermeture, et à l'anode au moment de l'ouverture. En 1855, Valentin avait déjà observé un allongement incomplet du muscle durant le passage du courant constant. Wundt (1858/59, 1872) a enregistré le raccourcissement dans l'excitation galvanique, et montre que le muscle reste contracté, d'une manière permanente, aussi longtemps que le courant le traverse (« contraction tonique », « galvano-tonus »). Mais Von Bezold (1861) considère ce phénomène comme une prolongation tétanique de la secousse de fermeture. Fick (1863) l'a fait remarquer sur l'anodonte. En 1870, Engelmann a pu distinguer, sur l'uretère du lapin, outre le gonflement local autour de la cathode, une onde contractile parcourant tout l'uretère au moment de la fermeture du courant. Ensuite, les effets excitateurs de l'état permanent du courant galvanique sur le muscle strié ont été étudiés par Hering (1879) et Biedermann (1879, 1883, 1895, « Schliessungsdauercontraction ») ; Sertoli (1882) les observa aux muscles lisses et Patrizi (1893) dans les muscles striés du ver à soie. Schiff (1894, p. 18 et suiv.) a attribué la contraction galvanotonique à une excitabilité particulière qui est propre à la substance musculaire, et la désigne « contraction idio-musculaire » (1851, 1856). Cette contraction prolongée soutenue par le passage du courant peut être obtenue isolée, sans secousse initiale, si le courant s'établit très lentement. Schenck (1895) a examiné les propriétés mécaniques de la « contraction durable de fermeture » et la considère, ainsi que la contracture de Tiegel et la contraction vératrinique comme un phénomène de contractions élé-

mentaires désordonnées (« ungeordnete Elementarcontractionen »). Ioteyko (1902, p. 284) aussi compare l'excitation permanente du muscle par le courant galvanique à la contracture de Tiegel et à l'effet vératrinique, et explique la contraction idiomusculaire avec la contractilité du sarcoplasma. Dernièrement, Bremer (1928) a repris la conception d'un appareil contractile lent du muscle strié, qui serait à la base de la contraction idiomusculaire.

D'autre part, Biedermann (1879, 1895, p. 160) a constaté l'inverse du galvano-tonus : la secousse d'ouverture due à la rupture d'un courant constant très fort qui a passé à travers le muscle pendant un temps très long (de sorte que l'effet galvanotonique a disparu), est parfois suivie d'un raccourcissement permanent que l'on peut supprimer en refermant le courant (« Öffnungsdauercontraction », voir aussi Fahr, 1910, 1911).

Schiff (1884, p. 47, fig. 12) a enregistré des contractions idiomusculaires obtenues par la fermeture ou par l'ouverture du courant galvanique, qui ne se discernent nullement de la courbe vératrinique.

γ. LE TÉTANOS DE FERMETURE ET LE TÉTANOS D'OUVERTURE

7. — Ritter (1798, 1802) a observé dans l'excitation indirecte que la rupture d'un courant ascendant très intense et fortement prolongé peut être suivie d'une contraction tétanique et durable qui disparaît avec la fermeture du courant (« tétanos d'ouverture »). Ce phénomène retrouvé par Rosenthal en 1857, Pflueger (1859) l'attribue à la disparition de l'anélectrotonus. D'autre part, Dubois-Reymond (1848) a pu remarquer qu'un courant constant très fort, qui passe par le nerf, peut produire un tétanos qui subsiste encore après l'ouverture du courant. Mais Pflueger (1858, 1859) a examiné systématiquement l'action tétanisante du courant galvanique dans l'excitation par l'intermédiaire du nerf, et constate que la fermeture du courant continu peut donner lieu à une contraction permanente (« tétanos de fermeture »).

Ces deux formes de contractions tétaniques provoquées par l'état de fermeture ou par l'état d'ouverture d'un

courant galvanique qui parcourt une portion de la longueur du nerf, furent étudiées ensuite par Engelmann (1870 *b*) et Gruenhagen (1871), et les expériences de Morat et Tous-saint (1876/77), de Hering et Friedrich (1877) et de Hering (1882), effectuées à l'aide de la préparation neuromus-culaire galvanoscopique (contraction induite), tendent à démontrer qu'il s'agit en effet d'un mécanisme discontinu. Von Frey (1883) et Dittler (1909) font remarquer que le té-tanos de fermeture se produit d'une façon régulière et très nette chez les grenouilles conservées en permanence dans le froid. Schiff (1894) et Biedermann (1895) admettent que le té-tanos de fermeture et d'ouverture consiste dans une activité rythmique du nerf (« contraction kténo-téta-nique », Schiff), et Burdon Sanderson (1895) désigne ces contractions permanentes : « Phenomena of continuous stimulation. » Sanderson ainsi que Boruttau (1901), Buchanan (1901) et Garten (1908, 1909), ont recherché les phénomènes électromoteurs qui accompagnent ces contrac-tions dites té-taniques, et Garten a obtenu du moins pour le té-tanos de fermeture des courants d'action oscillatoires. Ainsi c'est admis que le té-tanos de fermeture est réellement une contraction multiple, qui se compose d'un grand nom-bre de secousses élémentaires et rapides qui se succèdent et se superposent.

Le tracé d'un té-tanos de fermeture reproduit par Schiff (1894, p. 85, fig. 30) révèle une identité parfaite à une courbe vé-ratrinique typique. De même, Kodera et Von Bruecke (1928) supposent l'existence d'une relation étroite entre le mécanisme du té-tanos de fermeture et celui de la contraction vé-ratrinique (« tetanogene Komponente »).

d) Les diverses façons d'expliquer la courbe complexe

8. — La courbe complexe représentée par les contrac-tions à deux sommets d'une part, et par les contractions prolongées d'autre part, se trouve analysée suivant divers principes essentiellement différents :

1° En partant de la décomposition géométrique de la courbe complexe en deux secousses élémentaires (§ 2), l'on pourrait penser que la seconde phase de la contraction

complexe, c'est-à-dire le rebondissement ou même la contracture, serait une contraction particulière et indépendante de la contraction initiale, qui a ses propres lois d'excitabilité et de contractilité. Ce raisonnement amène à supposer la coexistence de deux substrats contractiles, de rapidité différente, dans un même et seul muscle ; et c'est ainsi que la courbe complexe est considérée comme l'expression d'un *phénomène dualiste*.

2° D'autre part, c'est aussi très possible que l'entière contraction complexe est basée sur la fonction d'un seul substrat contractile, à savoir la substance fibrillaire (sarcostyles) qui produit la secousse simple et rapide. Il en dérive une *théorie moniste*, dans laquelle il pourrait s'agir :

soit *a*) de la réitération du seul et même mécanisme élémentaire de la secousse simple : *phénomène multiple*, plus ou moins analogue à un tétanos ;

soit *b*) de la modification du processus de décontraction d'une seule secousse unique, causée par une perturbation dans l'appareil contractile : *phénomène unique* ; contraction « prolongée » au sens strict.

Mais de même que ces trois phénomènes fondamentaux (dualiste d'une part, et multiple ou unique d'autre part) jouent un rôle des plus importants dans l'analyse des diverses formes de courbes complexes, ils ont également servi de base aux différentes théories qui cherchent à expliquer l'action du muscle strié sous l'influence de la vératrine. Par la suite, nous allons donc étudier systématiquement les théories en question, quant à leur origine en physiologie musculaire normale, comme aussi relativement à leur signification pour le phénomène de la vératrine.

B. Explication de la courbe complexe

Application à l'analyse

de la contraction vératrinique

1. Les théories dualistes

9. — Nous verrons plus loin, et les physiologistes l'ont observé dès le début, que la forme du second raccourcissement de la contraction vératrinique est extrêmement variable, contrairement à l'invariabilité presque absolue du premier sommet. Mais toujours est-il que la deuxième contraction se discerne de la première par son allure moins rapide. Or c'est précisément cette différence de vitesse, qui a suggéré la conception d'un dualisme fonctionnel dans l'action du muscle strié empoisonné par la vératrine. L'on fut amené à considérer les deux processus comme entièrement indépendants l'un de l'autre, comme deux secousses élémentaires et simples, et dont chacune est conditionnée par une contractilité et en conséquence une excitabilité particulière, tout à fait comparable à la différence qui existe entre la secousse rapide d'un muscle strié du squelette et la secousse lente d'un muscle lisse. Par conséquent, pour prouver la coexistence de deux contractilités différentes dans un seul et même muscle, l'on a cherché deux substances contractiles préexistant dans le muscle normal, l'une rapide et l'autre lente.

En partant de la conception du « muscle mixte » de Gruetzner, Biedermann et Overend ont appliqué à la contraction vératrinique l'hypothèse dualiste des fibres blanches et des fibres rouges ; tandis que Bottazzi y voit l'expression de la contractilité du sarcoplasma, autrement dit la dualité fonctionnelle de la fibre musculaire elle-même.

a) L'hypothèse de Gruetzner

10. — En 1883, Gruetzner avait entrepris toute une série de recherches sur les diverses propriétés fonctionnelles des

muscles squelettiques. Il a constaté entre muscles différents une différence d'excitabilité qu'il a attribuée à la substance musculaire elle-même. Il fait la comparaison entre l'excitabilité et la contractilité, et observe que les muscles qui répondent à des courants faradiques plus faibles se contractent plus rapidement. Ensuite, il passe à la distinction anatomique de ces deux espèces physiologiques, et fait remarquer qu'elle cadre avec la différence déjà connue à cette époque, entre les muscles rouges et les muscles blancs.

Les anatomistes (Lorenzini 17^e siècle, Cuvier, Krause 1863) avaient relevé qu'il y a à distinguer, chez certains animaux, entre muscles pâles et muscles rouges. En 1874, Ranvier a étudié les propriétés physiologiques et histologiques des muscles rouges et des muscles pâles du lapin et de quelques poissons, et le premier il a mis en évidence, au point de vue fonctionnel une remarquable différence de contractilité entre les deux espèces de fibres musculaires. Tandis que la contraction d'un muscle blanc est très rapide, la contraction d'un muscle rouge est sensiblement plus lente. Ces recherches ont été continuées depuis par Meyer (1875) et par Kronecker et Stirling (1878). Ces deux derniers ont excité simultanément le soléaire (muscle rouge) et le gastrocnémien médial (muscle blanc) du lapin, les deux tendons étant attachés à un seul et même myographe ; et en stimulant le nerf par une onde induite d'ouverture, ils ont ainsi obtenu une courbe de contraction mixte (fig. 12, l. c.), qui présente un retard assez durable dans la décontraction. Or, dans ces conditions, c'est facile à réaliser la décomposition de la courbe complexe en excitant séparément l'un ou l'autre des deux muscles, et c'est ainsi que Kronecker et Stirling ont obtenu les graphiques de la figure 10 (l. c.), qui font bien ressortir qu'en effet la secousse du muscle rouge est beaucoup plus lente que celle du muscle blanc, et qu'elle correspond au retard dans la partie descendante de la courbe complexe, (1). Bien plus tard, cette

(1) Mais l'on doit remarquer que justement dans ces tracés reproduits par Kronecker et Stirling, la secousse simple du muscle blanc porte le « nez de Funke », et qu'elle représente donc elle-même une contraction complexe.

expérience de Kronecker et Stirling fut renouvelée et démontrée d'une manière plus approfondie par Cobb et Fulton (voir Fulton 1926, p. 143).

La conception de la différence fonctionnelle entre muscles blancs et muscles rouges a souvent été reprise et vérifiée, d'abord par Cash (1880), puis par toute une série d'auteurs (Roesner 1900, Hay 1901, Paukul 1904, Fischer 1908, Kohlrausch 1912, Riesser 1921, Y. Ishikawa 1922 ; Cobb et Fulton cité dans Fulton 1926, p. 143 et 394 ; Needham 1926, résumé et bibliographie). Kohlrausch a constaté que les phénomènes électromoteurs s'écoulent plus rapidement chez le muscle blanc que chez le muscle rouge, ce qui fut confirmé et précisé par Cobb et Fulton.

11. — Or, Gruetzner (1883 *b*, 1886) a exposé en détail la conception de la distinction fondamentale des muscles blancs et des muscles rouges, et a appliqué ce raisonnement au cas d'un seul muscle. Les différentes qualités en structure histologique que Ranvier (1874) a constatées entre les fibres du muscle blanc et celles du muscle rouge, et dont il avait déjà noté la présence simultanée dans les adducteurs du lapin (1873), Gruetzner les a retrouvées associées dans un seul et même muscle (Bonhoeffer 1890). Il établit donc la notion du muscle mixte qui constitue un mélange de fibres rapides et de fibres lentes. L'on voit bien qu'un tel muscle, sous une excitation unique, doit fournir une courbe complexe. La secousse rapide des fibres blanches se surajoute à la secousse lente des fibres rouges, ainsi que se superposent, dans les expériences de Kronecker et Stirling et de Cobb et Fulton, les mouvements des deux muscles.

Mais Gruetzner indique en plus, que la forme de la courbe de contraction d'un muscle mixte est déterminée par la proportion suivant laquelle les fibres de l'une et l'autre espèce sont réparties dans le muscle. Car, en variant l'intensité de l'excitation, il a remarqué que la forme de la courbe se modifie, et prétend même d'avoir excité sélectivement l'une ou l'autre des deux sortes de fibres à l'aide de certains artifices dans l'emploi du courant électrique. Dans ses expériences publiées en 1884, ce même auteur a encore observé que les fibres blanches se fatiguent plutôt

que les fibres rouges, et il en tire la conclusion, que dans un muscle où prédominent les fibres blanches, la contraction plus faible, mais plus lente des fibres rouges, ne peut ressortir que dans la fatigue. Voilà l'explication du dédoublement du sommet dans la fatigue, l'explication du « nez de Funke » au sens propre ! (Basler 1905). De façon analogue, telle ou telle forme de courbe complexe pourrait s'expliquer soit par la prédominance, soit par la persistance de l'excitabilité des fibres lentes (Biedermann 1895, p. 56-57 ; Overend 1888-89).

En 1887, Gruetzner a fait relever qu'un muscle presque complètement blanc (gastrocnémien médial du lapin) se contracte fortement dans une seule secousse unique, mais relativement peu dans le tétanos ; et pour un muscle rouge (soléaire du lapin) c'est l'inverse qui se produit : la secousse simple n'est que très faible, tandis que sous l'excitation répétée le muscle se contracte énormément (Basler 1904). Pour Gruetzner cette différence était fondamentale et devint une exigence physiologique. N'ayant trouvé aucun muscle pur il généralise la conception du muscle mixte et formule *l'hypothèse d'un dualisme fonctionnel du muscle squelettique*. Il attribue à la composante « rapide » (fibres blanches) le travail dynamique (fonction mouvement), et à la composante « lente » (fibres rouges) le travail statique (fonction soutien).

Dès lors l'hypothèse de Gruetzner existe en physiologie ; mais la preuve d'un dualisme anatomique et fonctionnel du muscle squelettique n'a pas encore été donnée d'une façon objective (excepté dans quelques cas spéciaux les muscles « à double point moteur » décrits par Bourguignon 1923). Koblauch (1908) défend la théorie des muscles mixtes et lui accorde une signification importante pour les mouvements volontaires, ainsi que Ranvier l'avait déjà signalé en 1874 (voir aussi Fulton 1926, p. 145). Cependant Lapicque (1926, p. 50 ; 1929, p. 97) considère une telle constitution dualiste comme fort douteuse ; du moins pour les muscles des vertébrés, n'ayant observé sur ces muscles que des indications d'une composition homogène.

12. — En appliquant l'hypothèse de Gruetzner à la contraction du muscle strié dans l'empoisonnement par la vératrine, Biedermann (1885, 1895) et Overend (1888-89) ont établi la première théorie dualiste du phénomène de la vératrine (1). Sous l'influence du poison, la contraction des fibres blanches serait raccourcie, la contraction des fibres rouges allongées et leur excitabilité augmentée, de telle façon qu'il en résulterait une dissociation des deux mouvements, qui s'exprime dans le dédoublement de la courbe : La secousse initiale serait produite par les fibres blanches, l'élévation secondaire par les fibres rouges. Cette conception d'ailleurs difficile à saisir fut bientôt réfutée par les expériences de Carvallo et Weiss (1899), qui ont porté sur le lapin et ont démontré que l'action de la vératrine, du moins quant au dédoublement du sommet, est tout à fait la même sur le radial interne, muscle complètement rouge, que sur le premier radial externe, muscle complètement blanc. Ces auteurs supposent dans le muscle non plus un mélange de deux espèces de fibres mais parfois de plusieurs espèces différentes, et considèrent l'effet vératrinique comme l'expression d'une modification dans l'excitabilité de la fibre musculaire.

Par contre Locke (1896), en se basant sur une expérience de Neumann d'après laquelle les muscles rapides se laissent narcotiser plus facilement que les muscles lents, conclut que la secousse initiale qui persiste seule dans la narcose des muscles véatrinisés, est due à la contraction des fibres rouges. Ce serait donc l'inverse de la conception énoncée par Biedermann et Overend.

D'autre part Riesser (1921) en opérant sur des muscles survivants du lapin, a fait relever que la contraction normale, plus lente du muscle rouge est pourvue d'une élévation secondaire, tandis que la secousse du muscle blanc est rapide et simple. Mais dans l'intoxication par la vératrine la courbe complexe du muscle rouge ne subit aucune modification, alors que le muscle blanc produit une

(1) Du reste, il faut tenir compte que Gruetzner lui-même ne s'est jamais servi de son hypothèse des fibres blanches et des fibres rouges pour expliquer la contraction véatrinique, et qu'il préfère plutôt s'en dispenser (Zenneck, 1899, p. 21).

contraction vératrinique typique. Ces résultats ne concordent pas avec la théorie de Biedermann et Overend ; ils sont en contradiction avec les observations de Carvallo et Weiss (1). Or, la contraction d'un muscle blanc vératrinisé ressemble beaucoup à la contraction ordinaire du muscle rouge non intoxiqué, et Riesser suppose que la vératrine fait apparaître dans le muscle blanc la fonction tonique qui est mise en activité, d'une façon régulière, dans le muscle rouge. Cependant, De Boer (1915, p. 295) qui a analysé l'innervation tonique du muscle squelettique et qui lui attribue l'élévation secondaire des contractions à double sommet, a remarqué que l'effet vératrinique se produit également, lorsque l'excitation est purement spinale et n'atteint pas les fibres autonomes. Sommerkamp (1928) ne parvient non plus à démontrer une action exclusivement tonogène de la vératrine.

En tout cas, c'est évident que la conception du muscle mixte, qui énonce l'activité de deux espèces différentes de fibres musculaires, ne donne aucune explication satisfaisante du phénomène de la vératrine. Certainement que l'action typique du poison se produit, de même, dans un muscle qui ne comporte qu'une seule espèce de fibres ; et c'est ainsi que l'on est amené à admettre soit un dualisme fonctionnel de la fibre musculaire elle-même (contractilité du sarcoplasma, Bottazzi), soit un déclenchement successif d'un grand nombre de secousses élémentaires (« tétanos vératrinique »).

b) La théorie de Bottazzi

La contractilité du sarcoplasma.

13. — La théorie la plus importante qui admet un dualisme fonctionnel dans l'appareil musculaire a été formulée par Bottazzi à partir de 1896. Elle fut destinée à rendre compte d'un nombre considérable de phénomènes, à éclaircir les manifestations de la tonicité et de la contraction, et à donner pour l'action de la vératrine, une explication d'une portée générale.

(1) Sous l'influence de divers produits pharmacologiques, entre autres aussi de la vératrine, Ishikawa (1922) ne peut relever aucune différence fonctionnelle entre les muscles blancs et les muscles rouges.

Bottazzi était parti d'un phénomène observé par Fano en 1886 sur le cœur de *Emys europaea* et décrit sous le nom des « oscillations du tonus auriculaire ». Les battements rythmiques spontanés de l'oreillette cardiaque se trouvent enregistrés sur une ligne de tonicité à ondulations lentes et rythmiques. Le tonus des oreillettes passe par des phases alternatives d'augmentation et de diminution, et se distingue parfaitement des contractions rythmiques de la fonction fondamentale du cœur. Les deux mouvements sont indépendants l'un de l'autre, et Fano cherche à expliquer ce double rythme fonctionnel par deux contractions distinctes qui prennent naissance dans des parties différentes du myocarde auriculaire (Fano et Sciolla 1888).

Les oscillations du tonus ont été retrouvés ensuite par Bottazzi (1897) dans les oreillettes et l'œsophage de la grenouille et du crapaud, et dans l'œsophage et le cœur de l'embryon du poulet. Elles présentent un rythme régulier, auquel se superpose le rythme plus fréquent de la fonction fondamentale du muscle cardiaque. L'auteur présume dans ce mécanisme double, un phénomène général propre des cellules musculaires lisses et des cellules myocardiennes. Les oscillations du tonus seraient dues à l'existence d'un substrat contractile particulier. En remarquant que la fonction tonique se produit d'une façon d'autant plus nette que le muscle est plus riche en sarcoplasma, Bottazzi fut amené à la conclusion déjà suggérée par Fano, que le sarcoplasma est le substrat contractile du tonus auriculaire. Bottazzi explique les deux fonctions différentes dans l'action de l'oreillette cardiaque en attribuant des propriétés d'excitabilité distinctes aux deux éléments constitutifs de la cellule musculaire : aux fibrilles (sarcostyles, substance anisotrope) et au sarcoplasma (substance isotrope). Tandis que la fonction fondamentale est l'expression de l'activité de la substance anisotrope du muscle cardiaque, les oscillations du tonus sont l'expression de la fonction motrice du sarcoplasma du même muscle. La substance isotrope est donc douée de contractilité, et les oscillations du tonus ne sont autre chose que des contractions et expansions périodiques du sarcoplasma, analogues aux

contractions et expansions du cytoplasma d'un organisme uni-cellulaire. Tous ces mouvements rythmiques doivent être considérés comme automatiques, et Bottazzi suppose que l'automatisme des éléments musculaires est en relation directe avec la quantité de sarcoplasma. Il attribue donc au sarcoplasma une propriété d'automatisme.

14. — Or, Bottazzi a étendu la conception de la contractilité du sarcoplasma aux tissus musculaires plus hautement différenciés. A mesure que dans la cellule musculaire la quantité de sarcoplasma diminue en faveur d'une striation plus riche, l'activité du muscle devient plus rapide. Les muscles lisses, très riches en sarcoplasma sont beaucoup plus lents que les muscles striés, et parmi ces derniers les muscles rouges et le muscle cardiaque sont plus riches en sarcoplasma et plus lents que les muscles pâles, les plus rapides. D'autre part, plus un muscle est riche en sarcoplasma, plus les manifestations du tonus sont nettes et fortes.

Les muscles squelettiques, étant les plus différenciés possèdent une contractilité rapide qui est localisée dans la substance anisotrope et qui s'exprime dans la secousse simple et élémentaire. Mais la fonction du sarcoplasma ne se manifeste que dans des conditions spéciales. Elle intervient dans les phénomènes dans lesquels a lieu une « addition » (Richet) de contractions successives. La substance isotrope, mise en activité par des excitations répétées, constitue avec son caractère tonique une espèce de « soutien interne » aux contractions rapides des sarcostyles. Cet effet moteur sarcoplasmatique s'accroît énormément dans le téтанos, il explique ainsi le mécanisme de la sommation et fait comprendre que la force de raccourcissement est beaucoup plus considérable dans le téтанos que dans la contraction élémentaire. En outre, la fusion du téтанos plus complète dans le muscle rouge que dans le muscle blanc, et la hauteur de soulèvement beaucoup plus prononcée dans le téтанos du muscle rouge (Gruetzner) sont dues de même à l'abondance en sarcoplasma des muscles rouges.

Bottazzi explique d'une manière analogue les divers phénomènes musculaires que nous venons de résumer sous

le nom de « contractions prolongées » (la contracture physiologique dite de Tiegel, les contractures résiduelles, la contraction idiomusculaire), et admet que ces phénomènes ainsi que les « contractures » provoquées par la vératrine et d'autres substances, ne sont que des contractions du sarcoplasma dont la fonction motrice est exaltée (1901).

En résumé, la théorie de Bottazzi indique que les deux substances qui forment chaque cellule musculaire, la substance fibrillaire et le sarcoplasma, possèdent les propriétés d'excitabilité et de contractilité. La substance anisotrope, plus excitable, produit les contractions rapides, tandis que le sarcoplasma, moins excitable, provoque les mouvements lents.

15. — La conception de la contractilité du sarcoplasma fut aussitôt acceptée par Mlle Ioteyko (1902). Pour éclaircir la différence entre la « contraction lente » et la « contraction rapide » d'un même muscle, elle avait repris l'ancienne distinction de Schiff entre « l'excitabilité idiomusculaire » et « l'excitabilité neuromusculaire ». Or, après avoir pris connaissance des travaux de Bottazzi, Ioteyko a abandonné sa conception en faveur de la théorie « plus générale et plus simple » du physiologiste italien.

Ioteyko a développé la théorie de Bottazzi d'un point de vue tout à fait général. Elle a étudié méthodiquement les différents phénomènes musculaires qui présentent les manifestations d'une fonction tonique. Dans tous ces cas de contractions complexes telles que la contracture de Tiegel, la contraction idiomusculaire de Schiff, l'onde secondaire de Richet, le nez de Funke, le dédoublement de la secousse du muscle vétratrinisé, elle met comme base la contraction lente du sarcoplasma.

Au moyen de l'excitation galvanique du muscle, Ioteyko analyse l'excitabilité du sarcoplasma de la façon suivante (1902, p. 288) : « L'état variable du courant galvanique (fermeture et ouverture) agit comme un excitant principalement sur la substance fibrillaire, anisotrope ; tandis que le régime permanent du courant agit comme excitant principalement sur la substance sarcoplasmatique de la fibre musculaire ». Elle attribue cette différence de réagir à une

différence d'excitabilité : « La substance fibrillaire réagit à une durée d'excitation plus courte que le sarcoplasma qui, moins différencié et moins excitable réagit à une durée d'excitation plus longue ». C'est ainsi l'actuelle conception de « l'excitabilité en fonction du temps » (Lapicque). Ioteyko considère le sarcoplasma comme un substrat contractile à excitabilité lente, qui demande pour réagir une durée d'excitation plus longue que la substance fibrillaire.

L'état permanent du courant est donc l'excitant approprié au sarcoplasma. C'est comme cela que Ioteyko a interprété la « contraction idiomusculaire » de Schiff : Le sarcoplasma répond à un courant galvanique de longue durée avec une contraction lente et élémentaire, analogue à la secousse lente d'un muscle lisse. Mais la « contracture physiologique », provoquée par des ondes induites isolées, n'est qu'en contradiction apparente avec la loi générale de l'excitabilité lente du sarcoplasma, car Ioteyko admet que la contracture est due à l'excitation chimique du sarcoplasma par les produits toxiques de la désassimilation musculaire, comme Schiff (1894, p. 124) l'a décrit pour la contracture de Tiegel. Ces substances qui résultent d'un jeûne prolongé, « joueraient en quelque sorte le même rôle que la vératrine, en portant au plus haut point l'excitabilité du sarcoplasma qui réagirait alors, même pour l'excitation induite » (1). Ioteyko explique, d'une façon analogue, l'allongement de la secousse dans la fatigue, le « nez » de Funke et la contracture « de fatigue », en supposant que la contractilité lente du sarcoplasma soit mise en activité par des substances toxiques accumulées en quantité suffisante dans le muscle fatigué.

En somme, Ioteyko se basant sur la théorie de Bottazzi, conclut que le muscle strié est composé de deux substances contractiles « soumises aux mêmes lois d'excitabilité », dont l'une est lente et moins excitable (elle exige pour se produire une intensité supérieure et une durée

(1) Ici Ioteyko (1902, p. 315) n'est pas au clair. Une telle conception ne s'accorde pas avec la loi de l'excitabilité lente du sarcoplasma. Car, dans ces conditions, l'on devrait admettre que la « valeur du temps » du sarcoplasma est considérablement diminuée par la vératrine sans que la rapidité de la contraction soit changée.

d'excitation plus longue): le sarcoplasma; tandis que l'autre est rapide et beaucoup plus excitable : la substance fibrillaire.

16. — Cette théorie de la contractilité du sarcoplasma formulée par Bottazzi et exposée en détail par Ioteyko, se trouve aujourd'hui à la base d'un certain nombre de raisonnements physiologiques et pathologiques. Malgré les objections de Mosso (1904), et de Rosenzweig (1903) lequel explique les « oscillations du tonus » par la contraction rythmique automatique d'un tissu musculaire lisse surajouté au myocarde auriculaire strié (Shaner 1923), Bottazzi (1907 *b*) insiste sur sa théorie de la contractilité du sarcoplasma, qui fut acceptée dans la suite par de nombreux auteurs (voir Bottazzi 1926, p. 348), notamment Demoor et Philipsson (1906), De Boer (1913-1927), Roberts (1916), Piéron (1918-1921), Frank (1919-1921), Stefani (1922), Riesser et Neuschlosz (1922), Hunt (1921-23), Lewy (1923), Pereira (1924-25, 1928) Fontes (1925), Riesser (1925, p. 198), Neuschlosz (1925, p. 290), Foix et Thévenard (1925). Bottazzi lui-même soutient sa conception dans une publication récente (1923). Le sarcoplasma considéré comme le substrat contractile des modifications du tonus, joue dans le muscle strié le rôle d'un muscle lisse étroitement lié à la substance fibrillaire.

Cependant, divers auteurs s'opposent à la théorie de la contractilité du sarcoplasma et avaient même invoqué de graves arguments contre le dualisme fonctionnel du muscle strié: Guthertz (1920), Hansen, Hoffmann et Von Weizsäcker (1922), Huerthle et Wachholder (1925), Cobb (1925), Fulton (1926, p. 395), Lapicque (1929, p. 97 et suiv.), Wachholder (1930), en proposant le principe que seule la substance anisotrope (sarcostyles) est contractile. Langelaan aussi appelle « sarcoplasma » la partie non contractile de la fibre musculaire (1928, p. 447).

Néanmoins, la conception d'une dualité contractile du muscle squelettique a été reprise récemment par Bremer (1928) lors de la découverte de la contracture neuro-musculaire (voir § 5). L'auteur présume que ce phénomène de contraction lente indépendant de la secousse rapide et ayant ses lois d'excitation propres, soit l'expression de

l'activité d'un appareil contractile, de réaction et d'excitabilité lentes. Cette contracture neuro-musculaire s'obtient dans l'excitation indirecte par une sommation d'influx nerveux ; mais elle apparaît également dans l'excitation directe : soit par des ondes électriques lentes (contracture galvanotonique ; contraction idiomusculaire), soit par des chocs d'induction d'intensité supra-maximale (contracture de Tiegel), soit par une sommation d'ondes électriques brèves. Or, Bremer a essayé même d'établir deux excitabilités distinctes du muscle squelettique par la mesure de la chronaxie ; mais il ne se prononce pas sur les propriétés morphologiques de l'appareil contractile lent. D'autre part, Hess et Buesch (1927), et Rehsteiner (1927), ayant examiné l'action répressive de la secousse simple sur les différentes formes de contractures (« Durchreissen », Riesser 1921 ; « Löschphänomen », Hess 1927), supposent de même l'existence d'un dualisme fonctionnel de la contracture (« löschbare und nicht löschbare Komponente der Contractur » ; voir aussi Bremer, 1928 c).

17. — En 1901 Bottazzi a appliqué sa théorie de la contractilité du sarcoplasma au phénomène musculaire dans l'empoisonnement par la vératrine. Dans l'explication de la courbe vératrinique, Bottazzi est amené à admettre une mise en jeu simultanée, par un seul excitant, de deux mécanismes distincts. L'auteur considère la contraction initiale comme la secousse simple du muscle strié provoquée par la substance fibrillaire, tandis que l'élévation secondaire, la « contracture vératrinique », serait une contraction lente du sarcoplasma — pour ainsi dire la secousse lente du muscle lisse qui est réparti dans le tissu musculaire strié, et dont l'excitabilité serait exaltée sous l'action de la vératrine. En admettant un dualisme fonctionnel de la fibre musculaire elle-même, cette conception était destinée à remplacer l'hypothèse des fibres blanches et des fibres rouges appliquée au phénomène de la vératrine par Biedermann et Overend (§ 12), car elle permet même d'interpréter les contractions vératriniques que l'on obtient sur un muscle qui ne comporte qu'une seule espèce

de fibres musculaires. D'après Bottazzi, chaque cellule musculaire doit fournir une contraction vératrinique typique, telle qu'on l'observe sur le muscle entier. Or, Bottazzi a constaté que l'action de la vératrine est d'autant plus forte que le tissu musculaire est plus riche en sarcoplasma, et s'appuie sur ce fait en faveur de sa théorie dualiste.

En se basant sur la théorie de Bottazzi, Ioteyko (1902) a étudié d'une manière approfondie la contraction du muscle vératrinisé, et elle arrive de même à localiser la secousse primitive dans la substance anisotrope à excitabilité rapide, et l'élévation secondaire dans la substance isotrope à excitabilité lente. La contraction vératrinique — ainsi que le nez de Funke, la contracture de Tiegel, l'onde secondaire de Richet, la contraction idiomusculaire de Schiff — n'est qu'une modification de la fonction tonique du muscle strié: « la contraction tonique du sarcoplasma ». La vératrine exalte la contractilité du sarcoplasma de telle sorte qu'il réagit même à une excitation induite. Dans l'empoisonnement par la vératrine le muscle squelettique se contracte comme un muscle mixte qui se compose d'un muscle strié auquel est associé un muscle lisse.

En outre, Ioteyko (1902, p. 250 fig. 4) a décrit des ondulations, souvent à caractère rythmique, sur la branche descendante de la courbe vératrinique, et Santesson (1902) et Bottazzi (1901-1906) ont retrouvé des mouvements automatiques dans les contractions spontanées du muscle intoxiqué par la vératrine, surtout dans les muscles rouges riches en sarcoplasma. Les auteurs supposent que ces « oscillations du tonus » du muscle vératrinisé ne sont que l'expression de la fonction automatique du sarcoplasma et dans les oscillations lentes du courant de démarcation observées par Henze (1902) sur un muscle partiellement immergé dans une solution de vératrine, ils entrevoient les variations négatives de l'activité du sarcoplasma.

18. — Bientôt, la conception de Bottazzi est devenue la principale théorie dualiste dans l'explication du phénomène de la vératrine. Elle est acceptée en 1903 par Santesson, qui distingue ainsi la contraction vératrinique du phénomène analogue que subit le muscle squelettique dans l'intoxication par la glycérine et qui serait un tétanos. Mostinsky

(1904) admet la théorie de Bottazzi comme hypothèse de travail. En 1913 De Boer, ayant obtenu dans la contraction vératrinique des courants d'action dont l'allure est tout à fait unie, arrive à l'interprétation de Bottazzi, et Deelman (1917) aussi partage la manière de voir du physiologiste italien. En 1922, la théorie de Bottazzi a servi de base aux considérations théoriques de Riesser et Neuschlosz sur les phénomènes chimiques et physico-chimiques, qui se produisent dans l'empoisonnement par la vératrine.

A partir de 1921, Fontes entreprit toute une série de recherches quant à l'action de la vératrine sur les muscles normaux et dégénérés des amphibiens, et il constate que les phénomènes d'intoxication deviennent de plus en plus prononcés en voie de la dégénérescence. Le muscle dégénéré réagit à la vératrine avec une contraction lente et de longue durée, tout à fait comparable à la contraction vératrinique d'un muscle normal riche en sarcoplasma. Fontes attribue ces altérations à l'augmentation relative de la teneur en sarcoplasma dans le muscle pendant la dégénérescence, et ainsi accepte la théorie du dualisme fonctionnel des éléments musculaires (1925). Ghirardi (1929) en examinant la propagation de l'excitation due à la vératrine dans le couturier du crapaud se met également en faveur de la théorie de Bottazzi.

19. — D'autre part, un grand nombre de physiologistes ont invoqué des arguments importants contre l'opinion de Bottazzi dans l'explication de l'action de la vératrine. Ces auteurs supposent qu'un seul substrat anatomique et physiologique intervient dans la contraction vératrinique (théorie moniste), et proposent ou la conception d'un phénomène multiple (contractions successives, tétanos; notamment Von Frey et Lamm, tétanos chimique; Hoffmann, Hansen, Hoffmann et Von Weizsaecker; Hartree et Hill, Ishikwa, Querido), ou celle d'un phénomène unique (modification du processus de décontraction d'une secousse simple). Woebbecke (1913) seul, en contestant la contractilité de la substance isotrope, admet l'existence d'une double fonction contractile de la substance fibrillaire (sarcostyles). Or, Riesser qui a accepté la conception de la contractilité du sarcoplasma (1925, p. 198) et qui l'a développée d'un

point de vue physico-chimique (Riesser et Neuschlosz 1922), est amené à séparer distinctement la contraction vératrinique de la fonction tonique du muscle : « Es muss daher die Veratrinvergiftung der Muskeln als völlig ausserhalb der tonischen Erscheinungen liegend betrachtet werden » (Riesser 1925, p. 208) et Riesser et Simonson (1925, p. 338) s'expriment ainsi : « Der Versuch, die stark verlängerte Veratrinzuckung mit ihrem so typischen zweiten Gipfel durch die Annahme verschieden intensiver Wirkung auf Fibrille und Sarcoplasma zu erklären, muss als gescheitert gelten ». Lapique (1929, p. 106) aussi fait remarquer que la secousse du muscle véatrinisé n'apporte aucun argument en faveur de la contractilité du sarcoplasma, et le considère comme tout à fait gratuitement qu'on a attribué au sarcoplasma cette forme de contraction que nous ne savons pas expliquer.

2. Les théories monistes

20. — La théorie moniste met à la base de la contraction véatrinique et des différentes contractions complexes l'activité d'une seule et même substance contractile, à savoir des sarcostyles. Or, pour se rendre compte de la complexité du phénomène l'on est amené à admettre :

a) soit un déclenchement de plusieurs contractions simples et rapides effectuées par la substance anisotrope, qui se succèdent et se superposent de sorte qu'il en résulte une contraction prolongée plus ou moins analogue à un tétanos ;

b) soit alors une perturbation dans le mécanisme de la contraction unique et élémentaire, perturbation qui s'oppose au processus de la décontraction et qui entraîne ainsi une prolongation de la secousse simple.

Nous aurons donc à discerner : *a)* la conception d'un phénomène multiple, *b)* la conception d'un phénomène unique.

a) La conception du phénomène multiple

En 1867, Von Bezold et Hirt ont admis les premiers une origine tétanique de la contraction durable du muscle

vératrinisé. Ces auteurs supposent que ce tétanos est dû, au moins en partie, à l'état d'excitation du nerf. Le frottement mutuel des « molécules » du nerf serait diminué sous l'influence de la vératrine, de telle sorte qu'une stimulation unique provoque une série de perturbations successives qui subsistent dans le nerf pendant un temps anormalement long, et qui déterminent ainsi une excitation répétée du muscle. Nous retrouvons cette conception d'un mécanisme discontinu du nerf dans l'explication du tétanos de fermeture et du tétanos d'ouverture, énoncée par divers auteurs (voir § 7). Fick et Boehm (1872) ayant constaté une augmentation de la chaleur dégagée dans une secousse vératrinique, se demandent si l'élévation secondaire du vératrinogramme pourrait être un tétanos. Mais dans la patte neuromusculaire galvanoscopique, le muscle indicateur ne donne jamais une contraction tétanique secondaire, et Fick et Boehm arrivent à considérer la contraction vératrinique comme un phénomène continu. En 1895 Schenck a repris la conception de Von Bezold et Hirt, et constate que les effets mécaniques de l'élévation secondaire sont plus faibles que ceux de la secousse initiale, et que la conduction de l'excitation est plus irrégulière que dans un muscle non intoxiqué. Schenck en déduit la conclusion que la contraction vératrinique (ainsi que les différentes formes de « Dauercontractionen ») se distingue du tétanos ordinaire par la succession irrégulière des excitations élémentaires (« ungeordnete Elementarcontractionen »). L'effet vératrinique serait ainsi un « tétanos désordonné ».

En contradiction aux observations de Schenck nous avons les résultats obtenus dans le laboratoire de Burdon Sanderson par Mlle Buchanan (1899) qui fait relever, que la hauteur de soulèvement, et la tension absolue développée par un muscle vératrinisé sous une excitation unique, ne sont pas inférieures aux effets analogues d'un muscle normal dans un tétanos de même durée. Or, d'après Burdon Sanderson (1899) la contraction vératrinique serait la forme typique d'une « contraction continue » (« Phenomena of continuous stimulation », voir § 7) qui présente les propriétés mécaniques d'un tétanos. Mais les phénomènes électromoteurs qui accompagnent la contraction véra-

trinique, ont été étudiés à l'aide de l'électromètre capillaire par Schenck (1896), Burdon Sanderson (1899), Garten (1899) et Buchanan (1901), et tous ces auteurs ont obtenu des courants d'action exempts d'oscillations, des variations négatives lentes d'allure tout à fait continue. Cependant pour Burdon Sanderson ces observations n'excluent pas le caractère tétanique de la contraction à la vératrine, car la réponse électrique d'un tétanos artificiel est parfois de même, d'une allure tout à fait unie, pourvu que les stimulations répétées se succèdent avec une rapidité suffisantes. Du reste, Burdon Sanderson ne croit pas à un phénomène multiple et est plutôt disposé à admettre, même pour le tétanos, un mécanisme continu qui se discerne de la secousse simple.

21. — Suivant Von Frey (1912) et Lamm (1911-1912), l'élévation secondaire de la courbe vératrinique est un tétanos qui prend naissance dans l'état d'excitation de la secousse initiale. Mais ce « tétanos vératrinique » révèle un caractère irrégulier, il est privé de la fonction coordonnée des éléments musculaires, que l'on observe dans un tétanos ordinaire. Il s'agit donc d'un tétanos désordonné — « ungeordnete, bald da bald dort auftretende sogenannte fibrilläre Erregungen » — tout à fait comparable à un tétanos chimique, et Von Frey et Lamm admettent que cette post-contraction tétanique est provoquée par un produit de réaction entre la base libre de la vératrine, et une substance formée dans le muscle pendant la contraction initiale. Verzar et Felter (1914) partagent la conception du tétanos chimique de Von Frey, mais supposent que la vératrine attaque elle-même le muscle pendant la phase hypersensible qui succède immédiatement à la période réfractaire de la secousse initiale.

En 1912 au laboratoire de physiologie de Wurzburg, Hoffmann a enregistré l'électromyogramme de la contraction vératrinique au moyen du galvanomètre à corde. Sous une intoxication assez faible, l'auteur trouve des oscillations rapides, surtout au commencement de la courbe, tandis qu'avec des doses fortes les oscillations sont moins nettes. Or, Hoffmann défend la théorie qui considère l'effet vératrinique comme un tétanos, et ne pense pas qu'il existe

une différence essentielle entre le tétanos vératrinique et les autres espèces de contractions tétaniques (Hansen, Hoffmann et Von Weizsaecker 1922).

En 1922, Hartree et Hill ont déterminé la chaleur développée pendant la contraction d'un muscle vératrinisé, et constatent que la contraction secondaire est accompagnée d'une prolongation proportionnelle de la production de chaleur, de telle façon qu'à chaque instant de la contraction la tension développée et la chaleur produite se comportent comme dans un tétanos normal — « the efficiency with which the prolonged contraction is maintained is almost exactly the same in the veratrine contraction as in the normal tetanus ». — Les auteurs supposent que la vératrine écarte un mécanisme régulateur qui, dans la contraction normale limite l'extension et la durée de la production d'énergie libre. En outre, Meyerhof a constaté que la production d'acide lactique consécutive à une excitation du muscle est augmentée dans l'empoisonnement par la vératrine (voir Riesser et Simonson, 1925, p. 341). Ces observations ont apporté une contribution notable à la question de la vératrine en faveur de la conception du phénomène tétanique.

D'autre part, Ishikawa (1924) met à la base de l'effet vératrinique (outre l'action contracturante localisée du poison — resting tonus —) un état d'excitation qui se propage dans le muscle — excitation tonus —, et qui ne serait autre chose qu'un tétanos. Ishikawa s'appuie sur les résultats de Mashimo (1920-21) et de Yoshida (1923) obtenus par la méthode des « deux portions », et qui ont fait voir que l'élévation secondaire de la contraction vératrinique se transmet le long du muscle, comme le fait la secousse initiale. Ishikawa entrevoit dans ce phénomène discontinu provoqué par la vératrine l'expression de la propriété rythmique du tissu musculaire strié, qui serait mise en jeu sous l'influence de la vératrine. L'auteur appelle cette fonction de rythmicité « rhythm-making ability » et la considère comme une particularité des éléments du système nerveux et musculaire. Mais, en désaccord avec ces observations Riesser et Richter (1925, p. 296) n'ont pu constater aucune propagation dans le muscle de l'effet vératrinique.

En 1928, Querido a repris l'examen des phénomènes électromoteurs qui accompagnent la contraction de la vératrine. En contradiction avec les observations de Hoffmann (1912), De Boer avait obtenu en 1913 des variations négatives sans oscillations, et Querido suppose que la différence entre les résultats de Hoffmann et de De Boer doit être cherchée uniquement dans une différence de sensibilité et de rapidité des galvanomètres utilisés. Querido démontre que l'allure de l'électrogramme dépend des propriétés du fil enregistreur, et qu'elle est indépendante du degré de l'intoxication. Une corde de sensibilité convenable donne un courant d'action qui se compose d'un grand nombre d'oscillations rapides relativement faibles, qui diminuent vers la fin de la contraction secondaire et qui deviennent de plus en plus fréquentes et irrégulières. D'ailleurs, Querido remarque qu'il est impossible de partager l'électrogramme en deux portions nettement séparées, comme on peut le faire pour le mécanogramme. La variation négative correspondant à la secousse initiale paraît se dissocier en quelques oscillations rapides, dont l'amplitude et la vitesse sont sensiblement plus grandes que dans le courant d'action d'une secousse normale. Ces oscillations initiales décroissent rapidement et se transforment immédiatement dans les oscillations plus faibles qui accompagnent la contraction prolongée. En même temps, par une méthode d'enregistrement spéciale (« skiagramme »), Querido a encore démontré, qu'une activité rythmique est également à la base des phénomènes mécaniques. L'ombre de la surface du muscle vératrinisé décrit une courbe de contraction oscillante qui se distingue clairement de l'allure continue que l'on observe soit dans le skiagramme de la secousse simple, soit dans le skiagramme du tétanos artificiel. D'autre part, l'examen de la période réfractaire de la contraction vératrinique a amené Querido à supposer que, durant toute la contraction du muscle vératrinisé, il n'y a qu'un seul mécanisme qui soit actif.

De ces observations Querido en tire la conclusion que la contraction du muscle squelettique empoisonné par la vératrine est due à l'activité exclusive de l'appareil fibrillaire. L'auteur considère l'effet vératrinique comme un phéno-

mène multiple qui se discerne de la contraction tétanique par l'asynchronisme des contractions élémentaires. Chaque fibrille se contracte à la suite d'une excitation unique non pas une seule fois, mais plusieurs fois, et ces contractions rythmiques s'effectuent en groupes de fibres plus ou moins indépendants. C'est ainsi que la forme de la courbe vératrinique est déterminée par la rapidité avec laquelle les contractions se succèdent, et par la régularité et le nombre de fois que ce phénomène a lieu.

Grundig (1928) a retrouvé dans l'électrogramme du muscle vératrinisé des oscillations qui persistent pendant l'effet mécanique et accepte aussi la théorie du « tétanos vératrinique ». Kodera et Von Bruecke (1928) de même considèrent le phénomène de la véatrine comme une contraction tétanique, et proposent une « tetanogene Erregung » qui proviendrait d'une « tetanogene Komponente » du muscle squelettique.

Cependant, la conception du phénomène tétanique dans l'action de la véatrine sur le tissu musculaire strié fut contestée surtout par Riesser (voir Riesser et Richter 1925 ; Riesser et Simonson 1925, p. 341).

b) La conception du phénomène unique

23. — La théorie dualiste ainsi que la conception du phénomène multiple expliquent les courbes complexes par une superposition de contractions élémentaires : soit pour la théorie dualiste une combinaison de deux contractions simples de rapidité différente, soit pour la conception multiple une succession d'un grand nombre de secousses simples égales entre elles. Par contre, une théorie qui propose un phénomène unique est obligée d'admettre une altération du décours continu de la contraction élémentaire, autrement dit, elle doit rendre compte d'une modification du processus de la contraction d'une part, et de la décontraction d'autre part.

Dans l'empoisonnement par la véatrine, Prévost (1866) avait déjà remarqué que la déformation de la courbe de contraction porte sur la phase du relâchement, et Fick et Boehm (1872-1889) ont admis l'existence d'une inhibition

dans le processus de la décontraction. Ces derniers interprètent la contraction vératrinique de la façon suivante : l'excitation donne lieu à une réaction chimique dans laquelle il se forme une « substance raccourcissante » ; normalement cette substance est détruite aussitôt après, et le muscle reprend sa longueur initiale. Or, dans l'intoxication vératrinique la substance raccourcissante est formée en si grande masse qu'elle ne peut-être détruite que peu à peu, de sorte que le muscle est empêché de revenir immédiatement à sa position première. L'exaltation de l'intensité du processus chimique est démontrée par l'augmentation de la production de chaleur (1), et l'absence de manifestations tétaniques (voir § 20) amène à la conclusion qu'il s'agit d'un phénomène continu. Le mécanisme de la contraction vératrinique consiste donc dans une modification profonde de l'excitabilité et de la contractilité de la fibre musculaire. Telle est la conception du phénomène unique. Plusieurs auteurs partagent l'opinion de Fick et Boehm, et supposent dans le phénomène de la véatrine une perturbation dans le processus actif qui est à la base de la décontraction (Mendelssohn 1883, Carvallo et Weiss 1899, Mueller 1908, Jakobj 1918).

En 1921, Riesser et Neuschlosz ont repris la conception du phénomène unique, et en étudiant d'un point de vue général les actions d'un grand nombre de poisons musculaires, ont formulé une théorie physico-chimique de l'action de la véatrine sur le tissu musculaire strié (1922 *a*). Riesser et Neuschlosz constatent que de faibles doses de véatrine s'opposent à la diffusion de l'acide phosphorique vers l'extérieur (diffusion qui a lieu dans le muscle normal isolé et en repos), et admettent que la perméabilité du muscle est diminuée sous l'influence de la véatrine. Cette hypothèse est soutenue par l'action de la véatrine sur les colloïdes *in vitro* (1922 *b*), qui est d'une manière hydratante pour les concentrations faibles, et d'une manière déshydratante pour les concentrations plus fortes. Or, Riesser et Neuschlosz supposent que dans l'empoisonnement du muscle la véatrine est accumulée en concentration déshydratante et

(1) Une augmentation du pouvoir du muscle véatrinisé fut déjà signalée par Rossbach (1876) et Kobert (1882).

condensatrice dans les couches limites, et qu'elle diminue ainsi la perméabilité des fibres musculaires. Par conséquent, l'acide lactique formé dans le muscle pendant la contraction initiale est empêché de sortir immédiatement, et son action contractive sur l'appareil fibrillaire subsiste pendant un temps plus long. Il en résulte une inhibition du processus de décontraction qui s'exprime dans la prolongation de la secousse.

Mais, ces considérations ne rendent pas compte de la contraction à deux sommets, et surtout pas du rebondissement, et pour expliquer l'élévation secondaire, les auteurs ont recouru à la théorie de Bottazzi. L'acide lactique dont l'éloignement et la destruction s'effectuent trop lentement est emmagasiné dans le sarcoplasma et y provoque un gonflement et une contraction lente de la substance isotrope (Riesser et Simonson 1925, p. 342). Ainsi, Riesser et Neuschlosz arrivent à une conception mixte du phénomène de la vératrine, conception qui relie un mécanisme dualiste à un processus qui a lieu dans un seul et même substrat.

CHAPITRE II

Le rôle de la constante de temps de l'excitation dans le phénomène musculaire provoqué par la vératrine

A. L'excitabilité en fonction du temps Sa signification pour la théorie dualiste

1. La différence de rapidité dans le muscle mixte

24. — La théorie dualiste fait ressortir dans la contraction vératrinique la différence de vitesse entre les deux contractions distinctes qui, plus ou moins autonomes, sont mises en activité simultanément par une seule excitation unique. Or, l'on est amené à admettre que l'excitation atteint dans le muscle deux substrats contractiles de rapidité différente, dont les contractions inégales se superposent et constituent ainsi la courbe complexe du muscle vératrinisé. Dans l'empoisonnement par la vératrine le muscle squelettique apparaît donc comme un muscle mixte.

Nous avons déjà vu (§ 10) que Kronecker et Stirling, et Cobb et Fulton ont réalisé un muscle mixte par l'attelage d'un muscle rouge et d'un muscle blanc à un seul et même

levier, et qu'ils ont ainsi obtenu une courbe de contraction complexe. D'autre part, Langendorff (1908) a observé que l'intestin de *Cyprinus tinca* est composé de tissus musculaire lisse et de tissu musculaire strié, placés l'un à côté de l'autre, et il a constaté que la contraction d'un tel muscle mixte est à peu près la même que celle d'un muscle vératrinisé : les deux contractions simples sont nettement séparées, et la différence de rapidité est démontrée d'une manière frappante (fig. 1 et 2, *loc. cit.*). En 1927, Eura a également retrouvé un muscle mixte dans une préparation musculaire de l'œsophage du lapin, qui comporte des fibres lisses et des fibres striées, et en excitant ce muscle il a enregistré des courbes de contraction qui sont fort analogues à la courbe vératrinique typique (p. 46, fig. 27, *loc. cit.*). Des résultats identiques ont été obtenus de même par Meijer (1928) sur l'organe contractile du palais de la tanche (*cyprinus tinca*).

Dans de tels muscles mixtes par nature, la secousse rapide des fibres striées est accompagnée ou plutôt suivie de la contraction lente des fibres lisses qui y sont mêlées. Ce phénomène donne une idée nette de la conception de Bottazzi, qui considère la contraction initiale de la courbe vératrinique comme la secousse rapide et simple des sarcostyles, tandis que l'élévation secondaire serait la secousse lente du sarcoplasma, tout à fait comparable à la secousse lente d'un muscle lisse. C'est notamment Ioteyko qui a précisé la distinction entre la contraction rapide des sarcostyles et la contraction lente du sarcoplasma : Ioteyko nous fait remarquer l'importance de la durée de l'excitation, et arrive à concevoir une excitabilité rapide de la substance anisotrope d'une part, et une excitabilité lente de la substance isotrope d'autre part. En particulier Ioteyko a appliqué ce raisonnement au phénomène de la vératrine. En examinant sur le muscle vératrinisé les effets excitateurs du courant galvanique et du courant faradique, et en s'appuyant sur les « formes extrêmes » de la courbe vératrinique (signalées par Brunton et Cash 1883, et Bottazzi 1901) où l'élévation secondaire ne commence qu'après le relâchement complet de la secousse initiale, Ioteyko vient à distinguer nettement, dans la contraction vératrinique, deux secousses autonomes.

Ioteyko constate en plus, que l'élévation secondaire de la contraction vératrinique est plus accentuée et d'une durée plus longue, lorsque le muscle est excité par un courant constant. Il paraît ainsi que l'effet vératrinique est accru par l'augmentation de la durée de l'excitation, autrement dit que la contraction secondaire est produite par une substance contractile particulière, à excitabilité lente. Par conséquent, le muscle squelettique intoxiqué par la vératrine ne serait autre chose qu'une association étroite d'un muscle lisse à excitabilité lente, à un muscle strié à excitabilité rapide.

Mais seule l'étude approfondie des lois d'excitabilité électrique, établie et développée par Lapicque (1) à partir de 1902, nous permettrait éventuellement de préciser, dans la secousse vératrinique, deux excitabilités distinctes.

2. L'excitation sélective par le temps avec les ondes du double condensateur

25. — Lapicque a montré qu'il existe, au point de vue chronologique, une relation assez étroite entre la contractilité et l'excitabilité d'un muscle normal. Car une onde électrique excitante d'une forme rectangulaire n'agit non seulement par l'intensité du courant, mais encore par la durée du passage du courant : une onde très courte est capable d'exciter un muscle rapide, tandis que pour un muscle à contractilité lente, l'excitation efficace doit être d'une durée plus longue. D'autre part, un retard à l'établissement diminue l'efficacité d'un courant d'une façon considérable pour le muscle rapide, et la diminue peu pour le muscle lent : un courant qui s'établit progressivement, qui a une pente faible, ne parvient plus à exciter un muscle rapide, alors que pour un muscle très lent, son efficacité ne se serait affaiblie que très peu. Il en résulte, qu'une onde électrique à croissance progressive et d'une durée variable du passage du courant excite de préférence les muscles dont l'excitabilité est en

(1) Lapicque donne un exposé systématique dans le volume intitulé : « L'excitabilité en fonction du temps ; la chronaxie, sa signification et sa mesure » (Lapicque, 1926). Voir aussi dans le chapitre « Les Muscles », du *Traité de Physiologie normale et pathologique* de Roger (Lapicque, 1929). «

rapport chronologique avec la pente et la durée de l'onde. Une onde rapide et brève, à pente raide, est l'excitant approprié aux muscles à excitabilité rapide ; une onde lente à pente faible et d'une durée assez longue, constitue l'excitation favorable pour les muscles à excitabilité lente. Or, Lapicque nous montre qu'il est possible de réaliser, à l'aide des ondes électriques dont l'intensité s'établit d'autant plus lentement que la durée de l'onde est plus longue, une *excitation sélective par le temps* (1908). Sous une intensité convenable, une onde suffisamment rapide n'excite que le muscle rapide, une onde très lente, d'une même intensité maxima, n'excite que seulement le muscle lent.

Lapicque a obtenu ces ondes au moyen du dispositif du *double condensateur*, qui permet de régler la durée et la pente de l'onde en changeant seulement les capacités, l'intensité maxima restant constante (1908-09, voir Lapicque 1926, p. 129). Ces ondes électriques présentent une forme en cloche, asymétrique, le retour au zéro étant plus lent que la montée au maximum (voir fig. 3). L'étalement de l'onde sur l'échelle des temps est proportionnel aux capacités employées. Une telle forme ressemble d'ailleurs beaucoup à l'onde de négativité fonctionnelle qui constitue l'influx nerveux.

En 1908, Lapicque s'est servi des ondes du double condensateur pour vérifier l'excitation sélective par le temps. Lapicque a préparé artificiellement un muscle mixte en attelant deux muscles, l'un rapide et l'autre lent, à un seul myographe. Dans le circuit de décharge du double condensateur (voir § 32), ces muscles sont placés en dérivation l'un sur l'autre, et les résistances sont réglées de sorte que les deux muscles ont la même « rhéobase » — c'est-à-dire qu'un courant constant à début brusque et d'une durée indéfinie atteint le seuil d'excitation, pour les deux muscles, avec la même intensité (excitabilités égales, abstraction faite du temps). — Or, en faisant passer les ondes du double condensateur à travers les deux muscles à la fois, Lapicque a mis en activité l'un à l'exclusion de l'autre, suivant le caractère chronologique de l'onde. Avec les petites capacités (ondes rapides) apparaît uniquement la secousse du muscle rapide ; avec les grandes capacités

(ondes lentes) ne se produit que la secousse du muscle lent. Les ondes de rapidité moyenne donnent lieu à une courbe mixte qui se compose de la superposition des deux contractions élémentaires, et qui représente assez bien le phénomène dualiste de Bottazzi (Lapicque 1929, p. 104). Sur un muscle artificiellement mixte, la séparation fonctionnelle chronologique de deux contractilités différentes par la rapidité, a ainsi réussi parfaitement.

3. La détermination de la constante de temps Les chronaxies distinctes dans le muscle mixte

26. — D'autre part, il nous est possible de distinguer deux excitabilités différentes dans un muscle mixte à l'aide de la mesure directe de *l'excitabilité en fonction du temps*. Pour établir une constante du temps dans l'excitation électrique, Lapicque a introduit la notion de la « chronaxie » (1902-1909). Lapicque a proposé de déterminer pour un courant constant de l'intensité double de la rhéobase — (intensité liminaire invariable avec la durée à partir d'une durée suffisamment longue, voir ci-dessus § 25) — la durée liminaire qui atteint juste le seuil d'excitation : cette durée est la chronaxie (« la valeur du temps »). On voit bien que la chronaxie est petite pour un muscle rapide, qu'elle est grande pour un muscle lent : elle indique la vitesse propre de toute matière vivante douée d'irritabilité.

Par conséquent, dans un muscle mixte qui comporte deux excitabilités différentes par leur vitesse, l'on doit donc trouver deux chronaxies distinctes. Ainsi, Bouman (1928) a constaté qu'il existe une double chronaxie dans le muscle palatal de *Cyprinus tinca*, correspondant à la double contraction de cet organe, qui fut mise en évidence par Meijer (§ 24). Pour la contraction lente, Bouman a déterminé une chronaxie qui est environ cent fois plus grande que celle de la contraction rapide, et il paraît ainsi bien évident que la contraction rapide est produite par les fibres striées, tandis que la contraction lente est l'effet d'un tissu musculaire particulier à excitabilité lente (1).

(1) Voir aussi la « dualité de chronaxie » des muscles squelettiques de la grenouille rousse et du crapaud (Bremer, 1928 *b*, 1929 *a*),

D'une façon analogue, Lapique a démontré avec le concours de A. et B. Chauchard (1929), que la mesure de la chronaxie permet de distinguer même dans un nerf mixte (corde du tympan) des fibres d'espèces différentes (fibres sécrétoires et fibres vasodilatatrices). Il est évident que la détermination de la chronaxie est la méthode la plus propre à séparer et caractériser des excitabilités inégales. Cependant, ce procédé a encore été très peu employé, quoiqu'il puisse nous éclaircir sur bien des phénomènes complexes de la physiologie des nerfs et des muscles.

et des muscles squelettiques de l'homme dans la dégénérescence (Bourguignon, 1921), ainsi que les muscles à double point moteur (Bourguignon, 1922).

B. La tentative de discerner deux excitabilités et deux contractilités, différentes par la rapidité, dans le muscle strié empoisonné par la vératrine.

27. — Si, en fait, la contraction vératrinique se compose des effets de deux éléments contractiles d'excitabilités différentes (théorie dualiste, Bottazzi, Ioteyko), l'on doit pouvoir séparer une excitabilité rapide appartenant à la secousse initiale d'une part, et une excitabilité lente correspondant à l'élévation secondaire d'autre part, soit par la mesure de la chronaxie, soit par l'excitation sélective par la durée au moyen des ondes du double condensateur.

1. La détermination de deux chronaxies distinctes dans le muscle vératrinisé. L'influence de la vératrine sur l'excitabilité du muscle.

En 1928, Koderà et Von Bruecke les tout premiers ont entrepris de déterminer deux excitabilités différentes dans un muscle squelettique empoisonné par la vératrine. En observant séparément les seuils d'excitation pour la secousse initiale et pour la contraction secondaire, les auteurs constatent qu'il est assez difficile de saisir un seuil net pour l'élévation secondaire. Néanmoins, ils arrivent à obtenir des valeurs plus ou moins définies. Koderà et Von Bruecke ont fait agir la vératrine sur le muscle curarisé. Avec des doses de vératrine très faibles, ils ont trouvé pour l'élévation secondaire des valeurs de la chronaxie très variables, qui sont jusqu'à trente fois plus grandes que la chronaxie déterminée pour la secousse initiale, qui est constante et très nette. D'ailleurs, au fur et à mesure que l'intoxication par la vératrine s'accroît, la « chronaxie » de l'élévation secondaire subit une diminution énorme, et s'approche de plus en plus de la valeur

de la secousse initiale, pour enfin se réunir avec la chronaxie de cette dernière. Ces résultats montrent que l'effet vératrinique liminaire, mais uniquement dans l'intoxication faible, demande pour se produire une durée d'excitation plus longue que la secousse initiale. Par contre, dans l'intoxication forte, la soi-disante excitabilité de l'élévation secondaire est liée étroitement à l'excitabilité de la secousse initiale.

Kodera et Von Bruecke prétendent d'avoir ainsi démontré dans la contraction vératrinique la coexistence de deux excitabilités distinctes. Ils supposent que les chronaxies élevées qu'ils ont mesurées, relatives à l'élévation secondaire, sont l'expression d'une excitabilité lente. On pourrait donc penser à une vérification de la théorie de Bottazzi sur la contractilité du sarcoplasma. Mais les auteurs ne croient pas qu'un substrat spécial à contractilité lente soit à la base de l'élévation secondaire, puisque Hoffmann et Querido ont démontré que la contraction vératrinique doit être un tétanos. Or, Kodera et Von Bruecke sont d'avis que dans l'intoxication par la vératrine, la stimulation ne produit pas seulement une secousse simple comme dans le muscle normal, mais elle provoque en outre un processus d'excitation lent. Cependant cette « composante réactive » à excitabilité lente est dépourvue de toute contractilité lente, et elle ne déclenche qu'en second un tétanos plus ou moins durable de l'appareil fibrillaire. Ce processus purement excitatif, absolument privé de l'activité d'une substance contractile propre, se présente dans le muscle intoxiqué comme une « composante vératrinique », et les auteurs se demandent, s'il pourrait comme « composante tétanogène », jouer également un rôle important dans la contraction tétanique du muscle normal. Kodera et Von Bruecke finissent par se rendre compte qu'une étude comparative de la contraction vératrinique au tétanos de fermeture, serait d'utilité.

En résumé, Kodera et Von Bruecke admettent que la vératrine fait ressortir une excitabilité lente, qui probablement, dans des conditions spéciales, serait mise en activité dans un muscle normal, et qui n'a pour base aucun substrat à contractilité lente. Mais il faut remarquer que

la détermination d'une excitabilité lente dans un muscle vératrinisé doit se baser sur l'autonomie de l'élévation secondaire. Or, ce n'est pas certain que l'élévation secondaire soit une contraction distincte, absolument séparée de la secousse initiale, et la conception d'une excitabilité particulière au sens propre, ne paraît donc pas justifiée. D'ailleurs si l'effet vératrinique est considéré comme un tétanos de l'appareil fibrillaire, ce n'est pas nécessaire d'introduire une excitabilité lente, car la mise en activité plus ou moins retardée de ce tétanos secondaire pourrait dépendre uniquement de l'intensité de la secousse initiale, sans qu'un processus particulier d'excitabilité lente dût avoir lieu. Je ne crois pas que les durées d'excitation que Kodera et Von Bruecke ont déterminées pour l'élévation secondaire soient causées par une excitabilité lente du muscle vératrinisé.

28. — D'un point de vue tout autre, Lapique a étudié en 1912 l'influence de la vératrine sur l'excitabilité. De faibles doses de poison provoquent une accélération, pour le nerf et pour le muscle, qui s'exprime dans une diminution de la chronaxie jusqu'au quart de la valeur normale. Si ensuite l'intoxication augmente et devient très forte, la chronaxie du nerf retourne à sa valeur primitive, tandis que la chronaxie du muscle ne change plus. Il en résulte une différence considérable entre la chronaxie du muscle et celle du nerf (hétérochronisme), qui conduit à la curarisation (impossibilité pour l'excitation de se transmettre du nerf au muscle). Lapique a effectué toutes ces mesures en observant comme seuil le commencement rapide et net de la contraction vératrinique (secousse initiale) ; la préparation neuromusculaire était empoisonnée par des doses de vératrine très fortes (0 mg. 25 à 2 mg.), qui sont beaucoup plus élevées que la dose suffisante pour obtenir la contraction typique de la vératrine (0 mg. 02). Il paraît donc que l'action de la vératrine sur la contractilité du muscle d'une part et sur l'excitabilité d'autre part, a lieu dans des concentrations d'ordre de grandeur toutes différentes.

En outre, l'accélération des phénomènes de contractilité et d'excitabilité musculaire dans l'empoisonnement par la vératrine est également démontrée par Querido (1928),

qui a constaté que la période latente de la secousse initiale est raccourcie, et que les premières oscillations dans l'électrogramme du muscle véatrinisé sont plus rapides que le courant d'action d'une secousse musculaire normale. Récemment, dans le laboratoire de Meyerhof, Nachmansohn (1929, p. 273) a constaté que la destruction du « phosphagène » dans le muscle strié est accélérée d'une façon considérable sous l'action de la véatrine, et les auteurs supposent que ce phénomène est en relation étroite avec la diminution de la chronaxie musculaire.

D'autre part, quant à la rhéobase, Lapique a relevé qu'elle est abaissée par de faibles doses de véatrine, pour le nerf comme pour le muscle, ce qui concorde avec les observations de Mostinsky (1904) et de Querido (1928, p. 63) qui ont trouvé que dans l'empoisonnement par la véatrine, l'excitabilité du muscle est augmentée.

2. L'excitation sélective par le temps, appliquée au phénomène de la véatrine. L'étude de la contraction véatrinique avec les ondes du double condensateur.

29. — Comme nous l'avons vu, la détermination de la chronaxie ne permet pas de démontrer d'une façon sûre et objective la coexistence de deux excitabilités différentes dans le muscle strié intoxiqué par la véatrine. Néanmoins, cela ne prouve pas qu'il n'y ait tout de même dans la contraction véatrinique une superposition de deux contractions distinctes, ainsi que Bottazzi l'a exposé dans sa théorie sur la contractilité du sarcoplasma. Si vraiment, dans la secousse véatrinique, la contraction lente du sarcoplasma se surajoute à la contraction rapide des sarcostyles, avec l'excitation sélective par le temps, l'on doit pouvoir obtenir séparément la secousse initiale ou l'élévation secondaire, suivant la durée et la rapidité (constante de temps) de l'excitation. Or, la stimulation étant effectuée avec les ondes du double condensateur, on doit pouvoir mettre en jeu à discrétion la secousse initiale ou l'élévation secondaire, en

changeant seulement les capacités. Avec les ondes rapides, on devrait avoir uniquement la secousse initiale dépourvue de tout effet vératrinique, tandis que les ondes suffisamment lentes ne produiraient que l'élévation secondaire exempte du premier sommet, et avec les ondes de rapidité moyenne on obtiendrait la courbe complexe, c'est-à-dire la contraction vératrinique typique. Ces phénomènes seraient donc tout à fait analogues aux observations de Lapicque sur un muscle artificiellement mixte (§ 25). Correspondant aux deux excitabilités distinctes, l'on doit constater d'une part un maximum d'efficacité des ondes rapides pour la secousse initiale, et d'autre part un maximum d'efficacité des ondes lentes pour l'élévation secondaire. Donc, ces expériences pourraient donner une vérification de la théorie de Bottazzi.

J'ai entrepris d'essayer cette vérification, en comparant les contractions vératriniques effectuées soit par les ondes rapides, soit par les ondes lentes du double condensateur. Or, dans ces expériences, il s'agit ainsi de l'influence de la constante de temps de l'excitation sur la forme du vératrinogramme. Quelles que soient les conclusions relatives à la théorie dualiste de Bottazzi, c'est fort évident que l'étude de la secousse vératrinique avec l'excitation sélective par le temps contribuera tout particulièrement à la connaissance du mécanisme musculaire dans l'empoisonnement par la vératrine.

DEUXIÈME PARTIE

EXCITATION DU MUSCLE
VÉRATRINISÉ AVEC LES ONDES
DU DOUBLE CONDENSATEUR

CHAPITRE III

Technique expérimentale

A. Aperçu général

30. — Les expériences ont porté sur le muscle gastrocnémien de *Rana temporaria* (*fusca*), de *Rana esculenta* et de *Bufo vulgaris*. Pour éviter l'influence perturbatrice des températures antérieures, les animaux ont été mis quelques jours à l'avance dans la pièce du Laboratoire à la température ambiante (10°C à 22°C). J'ai appliqué la vératrine par injection. J'ai remarqué que les crapauds étaient d'environ dix fois plus sensibles à la vératrine que les grenouilles. La « dose moyenne » de vératrine, qui est suffisante pour obtenir l'effet vératrinique typique, était de 0 mg. 02 pour une grenouille de taille ordinaire, et de 0 mg. 001 à 0 mg. 01 pour un crapaud de la même grandeur. Pour conserver la circulation en bon état, les recherches ont été effectuées sur l'animal à centres intacts, les mouvements spontanés étant supprimés par la section des nerfs lombaires. Dans ces conditions, à partir d'une heure après l'injection, le degré d'intoxication avait atteint une valeur constante, et il ne changeait plus pendant des heures. J'ai enregistré les courbes vératriniques à l'aide du dispositif classique de Marey.

La stimulation était effectuée par les ondes du double condensateur de Lopicque. J'ai excité le muscle par intervalles, en observant entre les excitations un espace d'au

moins trois minutes. L'excitation était « unipolaire ». J'ai examiné séparément *l'excitation directe* d'une part et *l'excitation indirecte* d'autre part, en comparant chez le crapaud les deux manières d'excitation sur un seul et même muscle. Chaque série d'excitations était intercalée entre deux mesures de chronaxie, relatives à la secousse initiale, déterminées au moyen du dispositif du « simple condensateur ». En même temps, j'ai mesuré la résistance de la préparation physiologique.

Les diverses étapes d'une expérience se succédaient dans l'ordre suivant :

- | | | |
|------------------------------|--|---------|
| | 1. Section des nerfs lombaires. | } sub B |
| Au bout d'un quart d'heure : | 2. Injection de la vératrine. | |
| Une heure plus tard : | 3. Préparation physiologique. | } sub C |
| Puis en suite : | 4. Mesure de l'excitabilité et de la résistance. | |
| | Excitations avec enregistrement. | |
| | Mesure de l'excitabilité et de la résistance. | |

Puisqu'une expérience complète a duré 4 à 5 heures, j'ai eu grand soin d'empêcher la dessiccation en établissant autour de la préparation du papier à filtre imbibé d'eau physiologique.

B. Procédé opératoire

31. — 1. La section des nerfs lombaires fut exécutée sans anesthésie, de chaque côté, à travers les muscles iléo-coccygiens, en évitant soigneusement la moindre hémorragie. J'ai coupé les nerfs en les soulevant au moyen d'un petit crochet en verre. Ensuite, la musculature et la peau ont été recousues.

2. Au bout d'un quart d'heure, j'ai injecté la vératrine sous la peau de l'abdomen. J'ai employé le « sulfate de vératrine » de Poulenc Frères dans une solution d'eau physiologique que j'ai renouvelée chaque fois dans une concentration de 2.10^{-5} pour une grenouille et de 2.10^{-6} pour un crapaud. La dose injectée était de 1 cc. pour la grenouille (0 mg. 02), et de 0 cc. 5 pour le crapaud (0 mg. 001). Dans certains cas, j'ai administré une quantité soit supérieure ou inférieure à cette « dose moyenne ».

3. Quelque temps après l'injection, l'empoisonnement se manifesta par une légère raideur des membres antérieurs, qui d'ailleurs n'était parfois pas perceptible, même si l'intoxication s'est démontrée par la suite comme suffisante. Au bout d'une heure, l'animal fut placé, à plat ventre, sur la planchette de liège du myographe, au moyen d'un crampon en bois qui retint les ailes de l'os iliaque des deux côtés, sans léser la peau. Les membres antérieurs et la tête furent fixés à l'aide de lamelles en caoutchouc. Je me suis servi de la patte gauche, dont le genou fut percé par une aiguille et fixé ainsi dans le liège. L'aiguille fut retenue du haut par un petit bras en laiton attaché à la planche par une double jointure. Ensuite, j'ai sectionné la peau le long de la patte gauche sans provoquer d'hémorragie. Dans la cuisse, j'ai dégagé très soigneusement le nerf sciatique sur une longueur d'environ 5 à 15 mm. au moyen d'un crochet en verre, en ménageant avec précaution les vaisseaux. Le rameau des fléchisseurs fut sectionné aussi distal que possible. Finalement, j'ai coupé le tendon d'Achille pour y attacher un fil, et j'ai dégagé légèrement la partie infé-

rieure du gastrocnémien, de sorte qu'il ne soit pas empêché de se contracter librement. Puis le fil fut noué au levier du myographe.

Ainsi, la préparation physiologique fut bien établie, la motilité et la sensibilité des membres postérieurs étant abolies. Tout de suite après, j'ai placé les électrodes (§ 35), et j'ai commencé les recherches par la détermination de l'excitabilité.

C. Technique instrumentale

1. Double condensateur

32. — Le dispositif du *double condensateur* que Lapicque a construit en 1908, est représenté schématiquement dans la fig. 2 (voir Lapicque, 1926, p. 129). La capacité C' se décharge à travers la résistance R' et le circuit d'excitation E comportant le condensateur C'' et la résistance R . Au début de la décharge de C' , la capacité C'' fait pour ainsi dire court-circuit entre les extrémités de la résistance R , de sorte que dans le circuit d'excitation, le courant commence par être nul. Il augmente à mesure que C'' se charge et diminue ensuite avec la décharge des deux capacités. Au cas que les capacités sont égales entre elles ($C' = C'' = C$), et que R' est un multiple de R ($R' = m \cdot R$), Lapicque a montré que l'on obtient en appelant i l'intensité à l'instant t après la fermeture du circuit de décharge, et V le potentiel de charge de la capacité $C' = C$ ($e =$ base des logarithmes naturels) :

$$i = \frac{V}{R\sqrt{m^2 + 4}} (e^{-s \cdot t} - e^{-s' \cdot t}) \quad (1)$$

$$\text{où } s = \frac{2 + m - \sqrt{m^2 + 4}}{2 m RC} \quad \text{et} \quad s' = \frac{2 + m + \sqrt{m^2 + 4}}{2 m RC}.$$

Or, dans le circuit d'excitation (E), le courant apparaît sous la forme d'une exponentielle double, représentée par la soustraction de deux fonctions exponentielles différentes

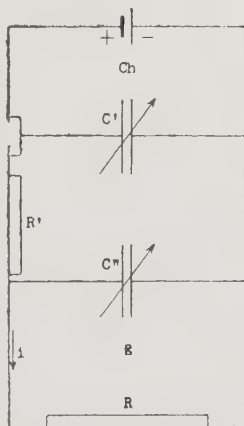


FIG. 2

Dispositif du Double Condensateur de Lapicque.

Ch = circuit de charge.

E = circuit d'excitation.

R, R' = résistances (sans self-induction).

C', C'' = capacités (variables, mais égales entre elles).

i = courant exciteur.

par les constantes de temps $1/s$ et $1/s'$. Dans la fig. 3, l'intensité i du courant d'excitation est portée en graphique, suivant la formule ci-dessus, comme fonction du temps t exprimé par le produit $R.C$. La courbe (figurée en trait plein, épais) résulte de la soustraction graphique des deux composantes exponentielles (en pointillé), qui occupent sur l'échelle du temps des longueurs différentes. Le courant s'établit donc progressivement, il passe par un maximum et descend ensuite au zéro d'une façon beaucoup plus lente. Ainsi, lors d'une décharge de la capacité C' , il se produit dans le circuit d'excitation du double condensateur une onde électrique entièrement amortie. La durée de la phase ascendante θ constitue d'environ le dixième de la longueur totale de l'onde.

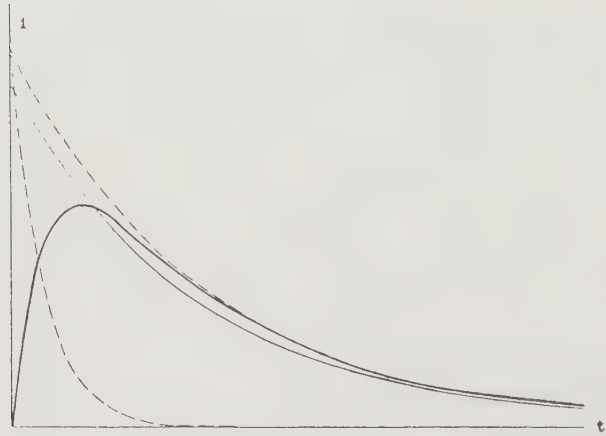


FIG. 3

Onde du Double Condensateur de Lapicque.

- onde électrique du circuit d'excitation.
- - - - - composantes exponentielles.
- décharge ordinaire du simple condensateur.

On voit bien que c'est uniquement le rapport des constantes de temps k qui détermine la forme de la courbe :

$$k = \frac{s'}{s} = \frac{2 + m + \sqrt{m^2 + 4}}{2 + m - \sqrt{m^2 + 4}} \quad (2)$$

La durée de la période ascendante en proportion de la longueur de l'onde est d'autant plus petite que le rapport k est plus grand. D'ailleurs, le calcul nous montre que k n'est pas susceptible de varier beaucoup en fonction de m (voir tabl. 1). Par conséquent, dans les présentes recherches, le rapport des résistances ($m = \frac{R'}{R}$) ayant varié d'expérience en expérience entre 2 et 3, la forme de l'onde excitante ne va subir aucune altération significative. La courbe reproduite dans la fig. 3 pour le rapport $k = 6$ peut donc être considérée comme la forme type de l'onde électrique fournie par le dispositif classique du double condensateur de Lapicque.

D'autre part, tandis que la forme de la courbe ne dépend que du rapport des constantes de temps k , et qu'elle est indépendante des valeurs absolues de la résistance (R) et de la capacité (C), il résulte de la différenciation de la formule (1), que la durée de la phase ascendante θ est un multiple du produit $R. C$, soit :

$$\theta = \frac{m. \log \text{nat } k}{\sqrt{m^2 + 4}} \cdot R. C = n. R. C \quad (3)$$

Il faut observer que le facteur n dont les chiffres se trouvent également dans le tableau ci-joint, est invariable pour une valeur constante de k , qu'il ne dépend point des valeurs absolues de R et C , mais qu'il est susceptible d'une variation considérable avec un changement du rapport k .

Or, le rapport k étant constant, l'étalement de l'onde sur l'axe des temps, autrement dit la rapidité de variation du courant, est déterminé exclusivement par le produit de la résistance par la capacité. Si R et m (et par conséquent R') sont invariables, la durée de l'onde ne dépend que de la capacité C ; elle est directement proportionnelle à la capacité employée : dans le circuit d'excitation du double condensateur, l'onde électrique est d'autant plus lente que les capacités sont plus grandes.

En résumé, la forme de l'onde étant fixe, il convient d'établir la constante de temps de l'onde du double condensateur par la durée de la période ascendante θ . La détermi-

TABLEAU 1

Dispositif du Double Condensateur de Lapique.
Capacités égales entre elles = C.

m = Rapport des résistances = $\frac{R'}{R}$.

k = Rapport des constantes de temps.

θ = Durée de la phase ascendante = n . R. C.

m	k	n
1,5	6,00	$\theta = 1,07$. R. C
2,0	5,83	1,25
2,1	5,83	1,28
2,2	5,85	1,31
2,3	5,87	1,33
2,4	5,90	1,36
2,5	5,93	1,39
2,6	5,97	1,42
2,7	6,02	1,44
2,8	6,06	1,47
2,9	6,12	1,49
3,0	6,17	1,51
3,3	6,36	1,58
3,5	6,50	1,62
4,0	6,73	1,71

nation de la rapidité de l'onde consiste donc à effectuer la durée de la phase ascendante selon la formule (3) pour la valeur de n qui correspond à la relation m des résistances (voir tabl. 1). Pour obtenir θ en secondes, il faut que R soit exprimé en ohms et C en farads.

La formule (1) indique en plus que l'intensité maxima i est absolument indépendante de la capacité C , c'est-à-dire que la durée de l'onde peut varier sans que l'intensité du courant soit changée. Par conséquent, toute autre chose

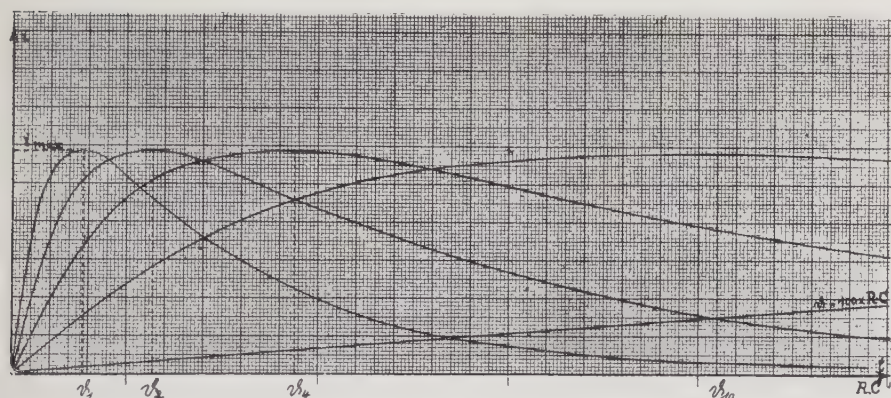


FIG. 4

Ondes du Double Condensateur de Lapicque, pour différentes constantes de temps.

Durée de la période ascendante : $\theta = 1, 2, 4, 10 \times R.C.$

Pente d'établissement pour : $\theta = 100 \times R.C.$

étant égale, il nous est possible de régler la durée et la pente de l'onde en changeant seulement les capacités, l'intensité maxima restant constante (voir fig. 4).

A titre de comparaison, il est représenté dans la fig. 3 (en un trait mince) à la même échelle, la décharge ordinaire du *simple condensateur* : Décharge de la capacité C' chargée au même potentiel et déchargée sur le même circuit $R + R'$, la capacité C'' étant supprimée. Il en résulte que pour $k = 6$, l'intensité maxima de l'onde du double condensateur atteint à peu près 65 % de l'intensité initiale qui serait effectuée par la décharge ordinaire de la capacité C' sur la résistance $R + R'$.

2. Dispositif d'excitation

(Détermination de l'excitabilité)

33. — Pour étudier la contraction vésiculaire avec les ondes du double condensateur, je me suis servi du dispositif dont le schéma de montage est reproduit dans la fig. 5.

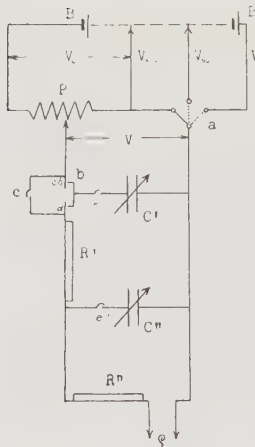


FIG. 5

Dispositif du Double Condensateur.

Schéma de montage.

BB = source de potentiel.

P = potentiomètre.

V = potentiel de charge.

C', C'' = condensateurs variables.

R', R'' = résistances.

a = interrupteurs à fiches.

b = clef à double contact.

c, e', e'' = clefs ordinaires.

φ = résistance de la préparation physiologique.

Soit BB la source de potentiel (batterie d'accumulateurs) de 50-60 volts, dont une fraction V_0 de 10-20 volts est attachée au réducteur de potentiel P. C'était nécessaire d'arriver à un voltage aussi élevé, puisque les résistances utilisées étaient parfois de quelques centaines de mille ohms. Un interrupteur à fiche (a) permet de choisir à volonté un voltage maximum de $V = 20,40$ ou 60 volts, les valeurs intermédiaires de V étant réglées à l'aide de potentiomètre P. Une clef à double contact b donne le moyen de fermer alternativement le circuit de charge ou le circuit de décharge, suivant que le levier est amené à la position de charge (ch) ou de décharge (d).

A l'état de repos, la clef est fermée sur d. Par une clef ordinaire c, la pile peut être mise en connexion avec le circuit de décharge, pour y faire passer un courant constant. Comme capacités C' et C'', j'ai employé deux condensateurs de précision, réglables par fiches entre 1 millième de microfarad (10^{-3} mf — 10^{-9} farads) et 10 microfarads (10 mf — 10^{-5} farads). Deux commutateurs e', e'' servent à enlever l'un ou l'autre des condensateurs.

Les résistances R' et R'' peuvent être échangées. J'ai utilisé de préférence les résistances de Loewe, Berlin (« Vacuum-Hochohm-Widerstände »), qui sont très cons-

tantes et ne possèdent pas de self-induction. La résistance de la préparation physiologique étant de cinq à trente mille ohms (voir § 36), il fallait choisir les résistances R' et R''

de telle façon que le rapport $m = \frac{R'}{R} = \frac{R'}{R'' + \rho}$ était de 2 à 3. A l'ordinaire, R' était de deux centaines (2.10^5 ohms), R'' de quelques dizaines (6 à 7.10^4 ohms) de mille ohms.

Ce dispositif est très commode à manœuvrer. La clef c étant ouverte, e' et e'' fermés, on amène le levier b à la position de charge, ce qui fait charger le condensateur C' au potentiel V . Puis, on laisse revenir b aussi rapidement que possible, à la position de décharge, et l'on obtient dans le circuit d'excitation (E) l'onde du double condensateur, dont l'intensité, la durée et la forme sont déterminées, suivant la formule (1) au § 32, par les valeurs de V , C ($= C' = C''$), R' et R ($= R'' + \rho$) (dispositif : double condensateur »),

D'autre part, en enlevant la capacité C'' , on peut réaliser facilement le dispositif classique du *simple condensateur* (Lapicque, 1926, p. 318). Par la manipulation de la clef b , la capacité C' , chargée au même voltage, se décharge sur la résistance $R' + R'' + \rho$. C'est donc une décharge ordinaire, à établissement instantané auquel succède immédiatement une décroissance exponentielle (fig. 3 en trait mince). J'ai employé ce dispositif dans la détermination de l'excitabilité. (Dispositif : « simple condensateur »).

Détermination de la chronaxie par le simple condensateur

34. — La durée de la décharge du simple condensateur est proportionnelle au produit de la résistance par la capacité : $R.C$. Mais on ne peut pas exprimer cette durée d'une façon simple, puisque la décharge ne se termine pas nettement à un instant donné. Cependant, par rapport à un repère quelconque, les durées des diverses décharges sont entre elles comme le produit $R.C$, qui est donc *la constante de temps de la décharge*.

Pour mesurer la chronaxie, j'ai encore supprimé la résistance R' dans le montage en question du simple condensateur. La résistance du circuit de décharge était donc de

$R = R'' + \rho$. On voit bien que, dans ces conditions, il fallait abaisser le potentiel de charge V à quelques volts. La manière de déterminer la résistance ρ de la préparation sera exposée en détail au § 36.

La détermination de la *rhéobase* (R_h), c'est-à-dire du voltage liminaire rhéobasique (§ 25), peut être réalisée ou bien par un passage de courant constant assez long, ou bien par la décharge d'une capacité suffisamment grande (C_{Rh}) pratiquement infinie (2 à 4 mf). J'ai préféré ce dernier procédé. On obtient ensuite la chronaxie en déterminant la capacité dont la décharge atteint juste le seuil d'excitation sous un voltage double du voltage rhéobasique. Le produit de cette capacité C_w (en farads) par la résistance du circuit R (en ohms), multiplié par 0,37, donne la chronaxie en secondes : $\tau = 0,37, C_w \cdot R$ (voir Lapicque, (1926), p. 316-336).

Dans les présentes recherches, j'ai ajouté régulièrement la mesure de la chronaxie au commencement et à la fin d'une série de contractions vératrines correspondantes. J'ai mesuré la chronaxie soit du nerf dans l'excitation indirecte, soit du muscle (ou plutôt des filets nerveux dans le muscle), dans l'excitation directe, en examinant le seuil de la secousse initiale. En général, la chronaxie du sciatique-gastrocnémien de la grenouille était de $0 \sigma 2$ à $0 \sigma 3$, celle du crapaud de $0 \sigma 5$ à $0 \sigma 6$ ($1 \sigma = 10^{-3}$ sec.). Une « dose moyenne » de vératrine n'avait aucune influence sur la chronaxie, ni du nerf, ni du muscle.

Dans certains cas, j'ai modifié d'une autre façon le dispositif d'excitation de la fig. 5. Lorsque la capacité C' est enlevée et que l'on ferme la clef c , on obtient un courant constant à croissance exponentielle. Le courant s'établit progressivement à mesure que C'' se charge. La constante de temps de l'établissement est de $\frac{R' \cdot R}{R' + R} \cdot C$. Le régime constant du courant est déterminé simplement par V , R' et R . Avec l'ouverture de la clef c , le condensateur C'' se décharge sur la résistance R suivant une simple exponentielle (voir Lapicque, 1908, Cardot et Laugier, 1913, Laugier, 1921). (Dispositif : « courant progressif »).

Enfin, l'on n'a qu'à supprimer les deux capacités et à

manier la clef *c* pour faire passer dans le circuit d'excitation un courant constant à début et à rupture brusque. (Dispositif : « courant constant »).

3. Electrodes

35. — J'ai opéré suivant le procédé dénommé erronément « excitation unipolaire ». Une électrode indifférente à large contact — plaque d'argent chlorurée d'une surface d'environ un centimètre carré, mise dans la bouche — a formé l'anode, tandis qu'une fine électrode différenciée (ponctuelle) a servi de cathode.

Dans l'excitation directe, j'ai employé comme électrode différenciée (cathode) un fil d'argent chloruré de 0 mm. 2 de diamètre, piqué en travers dans le muscle, profond de 3 à 4 mm. Ce fil souple fut maintenu par un levier métallique articulé fixé sur la planche, et il fut ajusté convenablement, afin de ne pas gêner les mouvements du muscle.

Dans l'excitation par l'intermédiaire du nerf, j'ai utilisé une électrode différenciée spéciale, de façon à éviter la compression des vaisseaux. L'extrémité effilée d'un tube en verre est recourbée en crochet, et elle ne porte que du côté concave une petite ouverture *o* (fig. 6). Un fil en argent *a*, préalablement chloruré, pénètre jusqu'au bout du tube fin, et par conséquent il n'est mis en contact avec le tissu que par l'ouverture *o*. Le nerf *n* est posé, dans cette ouverture, directement sur la face chlorurée du fil d'argent. Les vaisseaux, bien placés au-dessus du nerf et couverts par les muscles de la cuisse, sont protégés de compression. L'électrode est maintenue à l'aide d'un support articulé. De telle façon, le nerf se trouve à l'abri de la dessiccation et, la cuisse étant bien fixée, il ne se déplace point. Les conditions restent constantes, la rhéobase ne change pas.

Malgré qu'avec cette électrode la dérivation du courant par les muscles contigus soit diminuée autant que possible, ce modèle n'empêche pas le courant de dériver par les cou-

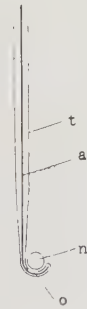


FIG. 6

Electrode différenciée.
t = tube en verre effilé.
a = fil d'argent chloruré.
o = petite ouverture.
n = nerf.

ches liquides, meilleurs conducteurs, qui entourent le nerf. Or, dans certains cas de rhéobase élevée, et pour arriver à des courants suffisamment forts, je fus amené à employer l'électrode proximale de l'excitateur à couvercle de Lapique (1926, p. 294). Mais il fallait avoir soin de ne pas comprimer les vaisseaux.

A chaque électrode, le courant fut amené par l'intermédiaire du support métallique articulé. La chloruration des électrodes fut accomplie par électrolyse. Pour renouveler la chloruration de la cathode, car elle n'était pas suffisante pour soutenir un grand nombre d'ondes lentes, j'ai fait passer, entre les séries d'excitations, un courant en sens inverse (courant continu plus faible, qui s'établit subrepticement et qui est donc inefficace).

4. La résistance de la préparation physiologique

36. — La préparation physiologique représentée dans la fig. 5 par la résistance φ fut intercalée dans le circuit d'excitation, mise en série avec la résistance R'' . Je n'ai introduit aucun shunt puisqu'il fallait disposer d'une fraction de potentiel suffisante en succession avec une résistance totale considérable (des centaines de mille ohms). En conséquence, pour annuler la polarisation provoquée surtout par les ondes lentes — notamment dans l'excitation directe, où une dérivation électrique à travers le tissu voisin n'a pas lieu — j'ai fait court-circuit entre les électrodes dans l'intervalle de repos entre deux excitations successives.

D'autre part, nous avons vu que la résistance du circuit d'excitation intervient d'une manière significative dans la constante de temps de l'onde électrique. Il nous faut donc mesurer la résistance φ . Elle se compose de la résistance de la matière vivante augmentée par la résistance des électrodes. J'ai réalisé cette mesure en déterminant deux valeurs de la rhéobase correspondant à deux valeurs différentes de la résistance instrumentale. Car la variation du voltage liminaire rhéobasique en fonction de la résistance du circuit d'excitation est sensiblement linéaire, comme il a été vérifié récemment par Eichler (1929).

Or, si le voltage rhéobasique est v pour une résistance instrumentale r , et respectivement v' pour une résistance r' , on a :

$$\frac{\varphi + r}{\varphi + r'} = \frac{v}{v'} = q, \quad \text{dont suit} \quad \rho = \frac{q \cdot r' - r}{1 - q} \quad (4)$$

En d'autres termes, l'on n'a qu'à déterminer le voltage rhéobasique v pour une résistance instrumentale r , et chercher ensuite le voltage rhéobasique v' , après que l'on a augmenté la résistance r à la valeur de r' .

Dans ce cas, il est des plus avantageux de se servir, pour mesurer la rhéobase, du dispositif du simple condensateur (voir § 33). J'ai donc enlevé le condensateur C' et établi en C' une capacité de 4 mf. J'ai trouvé convenable de choisir pour r une résistance de 10.000 ohms, et pour r' de 20.000 ohms. Mais il faut observer que la détermination de la rhéobase exige un courant constant d'une durée sensiblement plus longue que le temps utile, c'est-à-dire d'au moins dix fois la chronaxie (Lapicque, 1926, p. 353). Supposons une chronaxie de 1σ — qui est certainement supérieure aux chronaxies qui entrent en ligne de compte dans les présentes recherches — avec la résistance minima de 10.000 ohms (elle est toujours plus grande, car φ ne peut être nul), nous aurons une constante de temps de : $\tau = 4 \cdot 10^{-6} \cdot 10^4 \text{ sec.} = 40 \sigma$; ce temps est beaucoup plus grand que le temps utile supposé (10σ), étant négligée dans ces mesures la chute de l'intensité pendant ce temps-là.

Il est donc parfaitement légitime de déterminer la résistance de la préparation physiologique à l'aide du simple condensateur, en procédant de la manière décrite.

Dans mes expériences, la résistance de la préparation, ainsi déterminée, a été trouvée assez variable suivant le choix et la position de l'électrode différenciée (cathode), à savoir de 5.000 à 20.000 ohms. Mais au courant d'une seule et même expérience elle n'a que peu différé.

5. Enregistrement

Les courbes de contraction furent enregistrées en imbrication horizontale, à l'aide du myographe isotonique de Marey, chargé d'un poids de 15 à 24 g. selon la grandeur du muscle. L'agrandissement linéaire des mouvements du muscle sur la surface enfumée du cylindre était d'environ dix fois plus. Le temps est indiqué en secondes.



CHAPITRE IV

Données expérimentales

A. Introduction — Muscle normal

37. — Les préparatifs opératoires et instrumentaux décrits dans le chapitre précédent étant achevés, le muscle fut soumis à l'excitation par les ondes du double condensateur, et les courbes de contraction ainsi obtenues furent portées une à une sur la surface noircie du cylindre enregistreur. Les excitations se sont succédées par intervalles d'au moins trois minutes, car la contraction vératrinique est suivie d'un stade quasi réfractaire, où l'activité de la vératrine est réprimée momentanément durant 30 à 60 secondes. D'ailleurs, Von Bezold et Hirt (1866), Mendelssohn (1883) et Marfori (1891) ont déjà fait remarquer, que des excitations fréquemment répétées font disparaître la contraction à la vératrine, de sorte que subsistent uniquement des secousses simples et rapides (« période réfractaire relative », Querido 1928, p. 74). Par contre, en intercalant entre les stimulations un espace de trois minutes, l'on peut constater qu'une même excitation donnée, définie quant à l'intensité et à la durée, produit toujours des courbes vératriniques tout à fait identiques entre elles.

La stimulation du muscle vératrinisé fut effectuée par séries d'excitations, séparément soit dans l'excitation directe, soit dans l'excitation indirecte. Chaque série d'excitations constitue une expérience particulière, et elle comprend au début et à la fin la détermination de l'excitabilité et de la résistance électrique. Les différentes excitations d'une même série ne se distinguent entre elles que

par la constante de temps de l'onde électrique. Dans une seule et même série d'excitation le voltage de charge V du condensateur C est donc maintenu constant, et je n'ai changé que les capacités, c'est-à-dire le temps (voir fig. 4).

De façon pratique j'ai cherché d'abord le voltage nécessaire pour obtenir avec une onde rapide (petites capacités) une contraction du muscle bien marquée. Puis, en tenant fixe ce voltage et en faisant varier les capacités d'une très petite valeur à une très grande, j'ai excité le muscle d'une manière réitérative de 3 à 5 minutes, avec des ondes à intensité maxima constante, qui au commencement sont très rapides, et qui deviennent ensuite de plus en plus lentes. On voit bien ainsi, que la quantité d'électricité qui passe à travers la préparation, s'accroît énormément autant que la capacité augmente.

Sur un muscle de rapidité moyenne, une telle série d'excitations fournie par le double condensateur met en évidence l'inefficacité des ondes très rapides d'une part — car la durée de l'onde est trop courte pour provoquer une secousse — et l'inefficacité des ondes lentes d'autre part — car la pente d'établissement est inférieure à la pente limite qui serait nécessaire pour obtenir une réponse — ; de sorte qu'il en résulte un optimum d'efficacité pour les ondes intermédiaires. Or, il doit être prévu, et il a été vérifié par Lapicque (voir § 25), que pour une contraction beaucoup plus lente le maximum d'efficacité tombe sur des capacités plus grandes, en d'autres termes : les ondes favorables sont plus lentes pour un muscle lent.

Par conséquent, si le muscle vératrinisé est un muscle mixte aux sens de Bottazzi, il nous sera peut-être possible d'obtenir dans la série d'excitations du double condensateur deux maxima distincts, l'un rapide, avec les petites capacités, pour la secousse initiale, et l'autre lent, avec les grandes capacités, pour l'élévation secondaire (excitation sélective par le temps).

Nous allons donc étudier à la suite les modifications que subit la contraction vératrinique au courant d'une série d'excitations du double condensateur. Je vais donner d'abord les résultats observés dans l'intoxication moyenne, et ajouter après les résultats différents dans l'intoxication faible, et dans l'intoxication forte.

B. Intoxication moyenne

38. — J'appelle « intoxication moyenne » le degré d'intoxication correspondant à la dose de vératrine qui est nécessaire et suffisante pour fournir, comme réponse à une stimulation unique, une contraction vératrinique typique. L'empoisonnement étant trop faible, l'effet vératrinique n'est que très peu développé, pour ainsi dire rudimentaire ; tandis qu'un muscle trop fortement intoxiqué répond déjà à une faible excitation par des réactions au maximum (le seuil d'excitation s'abaisse : Mostinsky 1904). En outre, une intoxication suffisamment forte diminue la chronaxie du muscle ainsi que celle du nerf, et quand l'intoxication devient très forte, elle peut même supprimer l'excitabilité indirecte par l'hétérochronisme curarisant (Lapicque 1912, 1926, p. 274, voir § 28).

Mais la dose « moyenne » de vératrine ne fait qu'un centième de la dose curarisante, à savoir des centièmes de milligramme pour la grenouille, des millièmes de milligramme pour le crapaud (§ 30). C'est donc un ordre de grandeur de beaucoup inférieur qui entre en ligne de compte pour la mise en jeu de la contraction vératrinique.

Les expériences ont montré une remarquable différence suivant que l'excitation est portée sur le nerf ou directement sur le muscle. En réalisant cette différence, chez le crapaud, sur un seul et même muscle, j'ai commencé les recherches tantôt par l'excitation directe, tantôt par l'excitation indirecte.

1. Excitation directe

39. — J'expose en détail quelques expériences typiques : des séries de contractions vératriniques obtenues avec les ondes du double condensateur sur un muscle empoisonné par une dose moyenne de vératrine, dans l'excitation directe. Je ne fais reproduire que les séries très caractéristiques. Les séries antérieures, qui ont servi de base pour arriver au voltage convenable, ne sont indiquées que par l'heure et le nombre d'excitations mises en parenthèses.

Voici le résultat intéressant qu'a fourni une des premières expériences.

EXPÉRIENCE (7) DU 15 FÉVRIER 1929

Rana esculenta ♂, d'un poids de 32 gr. Température 8° C.

10 h. 55 Section des nerfs lombaires.

11 h. 40 : Injection de vératrine : 2 cc. $\times 10^{-5}$ gr./cc. = 0 mg. 02.

14 h. 15 : Préparation physiologique. Excitation directe. Charge du myographe : 20 gr.

15 h. : Dispositif : « double condensateur ».

(15 h. 00-16 h. 15, 3 séries, 37 excitations).

16 h. 20 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 12$ volts. $R_h 1,0 = 0,6$ volts. C_w en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 68.000 + \varphi =$ environ 75.000 ohms.

$R_h 7,5 \quad C_w 17 \quad R_h 7,5$

$$\tau = 17 \cdot 10^{-9} \cdot 75 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 5.$$

16 h. 34 : Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 55.000$ ohms. $R = 14.000 + \varphi =$ environ 20.000 ohms.

(16 h. 34-16 h. 49 : 2 séries, 11 excitations).

(18 h. 11-18 h. 13 : 2 excitations).

18 h. 15-18 h. 21 : 6^e série, 4 excitations (fig. 7).

Voltage V	Heure	Capacité C	Durée de la phase ascendante θ
(volts)	—	10^{-3} mf.	(10^{-3} sec = σ)
22	18 h. 15	1.000	30
22	17	2.000	60
22	19	5.000	150
22	18 h. 21	7.000	210

(18 h. 23-18 h. 43 : 2 séries, 14 excitations).

De cette expérience préliminaire il en ressort déjà un résultat remarquable. A mesure que dans la série de la fig. 7 la capacité va en grandissant, l'effet vératrinique s'accroît d'abord et ne diminue ensuite que très peu, de

sorte qu'il subsiste encore après la disparition de la secousse initiale. Tandis que dans la branche acendante du troisième tracé (150 σ) la secousse initiale est toujours représentée par une bosse légère, elle est entièrement supprimée dans le graphique suivant (210 σ). Il faut observer tout spécialement que dans ce dernier tracé la contraction s'établit d'une façon beaucoup plus lente que dans les courbes précédentes, et que l'angle qui caractérise nettement le

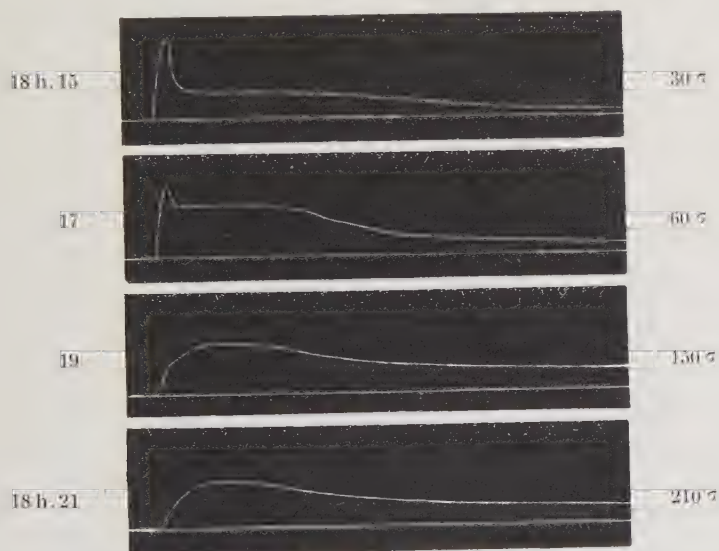


FIG. 7

Expérience (7), 6^e série. Excitation directe.

début de la secousse initiale, a disparu. Donc il nous est possible d'obtenir avec une onde suffisamment lente une contraction vératrinique, à laquelle manque le premier sommet.

40. — Au premier abord on pourrait croire que l'on a ainsi une vérification de la théorie de Bottazzi. L'intensité de l'effet vératrinique s'accroît seulement, lorsque la hauteur de la secousse initiale va déjà en diminuant. Par conséquent, on peut supposer dans cette première série deux

maxima distincts : l'un pour la secousse initiale du côté des petites capacités, l'autre pour l'élévation secondaire, déplacé vers les capacités plus grandes. Cependant, il faut remarquer que ces deux maxima ne sont pas très espacés l'un de l'autre, et il paraît toujours fort probable, que l'effet vératrinique dépend en quelque sorte de la secousse d'introduction.

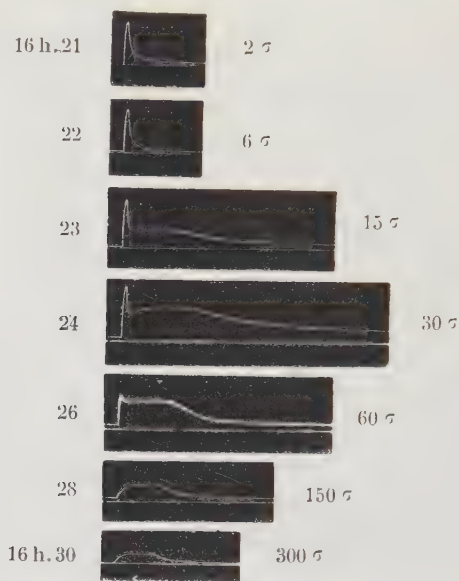


FIG. 8 a

Expérience (5), 5^e série. Excitation directe.

L'existence d'une relation assez étroite entre la contraction initiale et l'élévation secondaire est démontrée d'une manière évidente par deux séries d'excitations, plus étendues, empruntées à :

L'EXPÉRIENCE (5) DU 8 FÉVRIER 1929

Rana temporaria ♂, de 25 gr. Température : 14°C.

10 h. 40 : Section des nerfs lombaires.

12 h. 15 : Injection de vératrine, 2 cc. $\times 10^{-5}$ gr./cc. = 0 mgr. 02.

14 h. 15 : Préparation physiologique. Excitation directe.

Charge du myographe : 20 gr.

14 h. 50 : Dispositif : « double condensateur ».

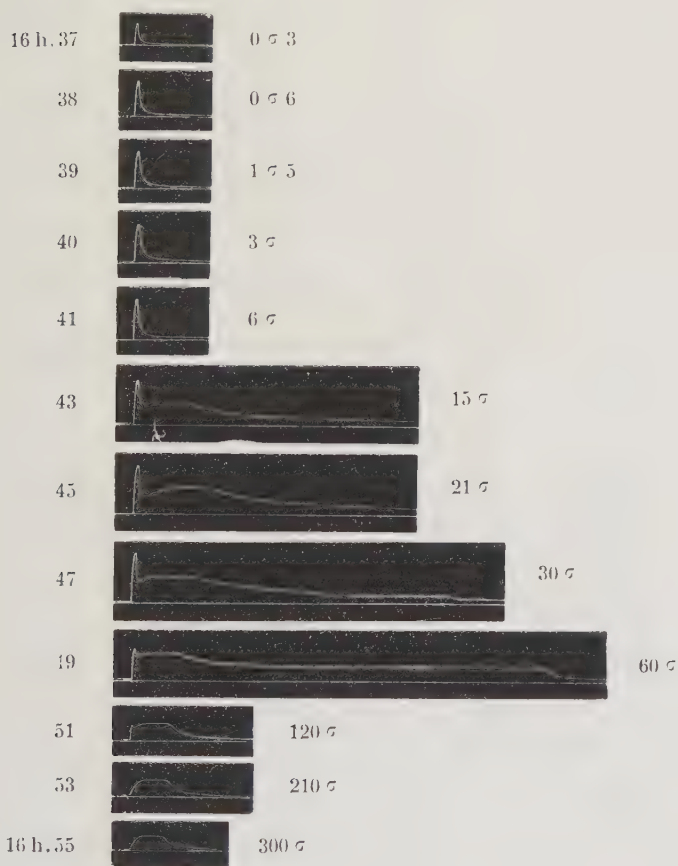


FIG. 8 b

Expérience (5), 6^e série. Excitation directe.

$R' = 55.000$ ohms. $R'' = 14.000$ ohms. $R = R'' + \varphi = 20.000$ ohms.

(14 h. 50-16 h. 15 : 4 séries, 40 excitations).

16 h. 21-16 h. 30 : 5^e série, 7 excitations (fig. 8 a).

Voltage V (volts)	Heure	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Période ascendante θ (10 ⁻³ sec = σ)
—	—	—	—
20	16 h. 21	100	3
20	22	200	6
20	23	500	15
20	24	1.000	30
20	26	2.000	60
20	28	5.000	150
20	16 h. 30	10.000	300

16 h. 37-16 h. 55 : 6^e série, 12 excitations (fig. 8 b).

Voltage V (volts)	Heure	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Période ascendante θ (10 ⁻³ sec = σ)
—	—	—	—
20	16 h. 37	10	0 σ 3
20	38	20	0 σ 6
20	39	50	1 σ 5
20	40	100	3
20	41	200	6
20	43	500	15
20	45	700	21
20	47	1.000	30
20	49	2.000	60
20	51	4.000	120
20	53	7.000	210
20	16 h. 55	10.000	300

(17 h. 15-18 h. 10 : 5 séries, 54 excitations).

18 h. 20 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 12$ volts. $R_h 1,0 = 0,6$ volts. C_w en 10⁻³ mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 55.000 + 14.000 + \varphi = 75.000$ ohms.

$Rh 7,8$. $Cw 11$. $Rh 7,6$.

$\tau = 11 \cdot 10^{-9} \cdot 75 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 3$.

Ces graphiques nous font reconnaître qu'en effet le maximum de l'élévation secondaire coïncide sensiblement avec la plus élevée des secousses initiales. Si nous considérons

la hauteur de soulèvement comme expression de l'intensité de l'effet vératrinique, nous pouvons constater une coïncidence parfaite entre l'élévation secondaire et la contraction initiale, ainsi que nous l'indiquent les chiffres relatifs dans le tableau ci-joint (tabl. 2). Mais il faut observer, d'au-

TABLEAU 2
EXPÉRIENCE (5) DU 8 FÉVRIER 1929

Heure	Hauteur de la secousse initiale en mm.	Hauteur maxima de l'élévation second. en mm.
5 ^e série.		
16 h. 21	10,9	—
22	11,0	—
23	12,2	4,2
24	13,4	7,9
26	7,8	6,4
28	1,1	3,6
16 h. 30	—	2,5
6 ^e série.		
16 h. 37	5,6	—
38	9,0	—
39	9,6	—
40	9,8	—
41	10,7	—
43	11,2	5,0
45	12,7	7,2
47	12,6	6,4
49	7,8	6,8 (1)
51	3,8	4,3
53	—	4,1
16 h. 55	—	3,5

(1) Surface maxima de l'élévation secondaire.

tre part, que dans la dernière série, la surface maxima comprise par l'élévation secondaire tombe sur une capacité plus grande (1). Néanmoins, cela ne suffit pas pour admettre un déplacement considérable du maximum vers les ondes lentes, et il semble fort suggestif que l'effet vératrinique dépend pour la majeure partie de la secousse initiale.

En outre, du côté des petites capacités, l'expérience (5)

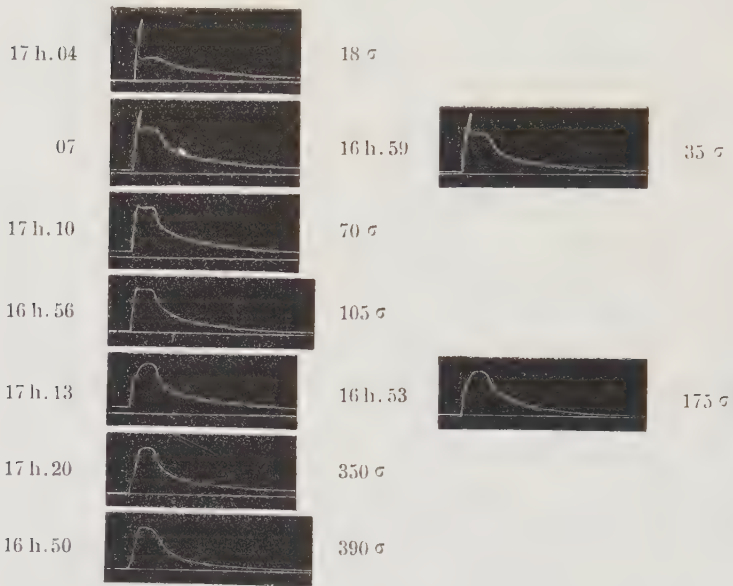


FIG. 9 a

Expérience (8), 3^e série. Excitation directe.

nous fait remarquer que le muscle vératrinisé peut répondre aux ondes brèves simplement avec une secousse rapide, tandis que les ondes plus lentes de même intensité maxima fournissent la contraction typique à la vératrine. Donc, l'effet vératrinique demande pour se produire une durée d'excitation suffisamment longue. Mais il faut se rendre compte que, très souvent, l'élévation secondaire apparaît dans la série d'excitations, alors que la hauteur de la

secousse initiale continue toujours à s'accroître avec l'augmentation successive de la durée de l'onde (voir tabl. 2). Or, on peut être amené à admettre que l'effet vératrinique ne provient pas immédiatement de la prolongation de l'onde électrique, mais qu'il est plutôt mis en jeu par le processus de contraction de la secousse initiale elle-même. En tout cas, il n'est pas dit que ces observations soient l'expression d'une contractilité et d'une excitabilité lente du muscle strié empoisonné par la vératrine. Néanmoins, la décomposition de la courbe complexe de la secousse vératrinique a l'air de réussir parfaitement.

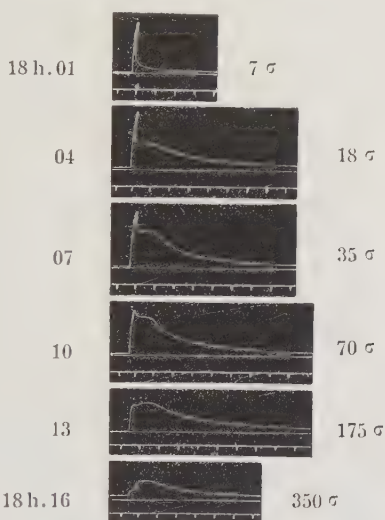


FIG. 9 b

Expérience (8), 5^e série.
Excitation directe.

41. — J'ajoute en plus une expérience qui montre que sur le même muscle, l'élévation secondaire subsiste tantôt avec les ondes lentes (fig. 9 a), ou qu'elle diminue tantôt avec la décroissance de la secousse initiale (fig. 9 b).

EXPÉRIENCE (8) DU 15 MARS 1929

Rana temporaria ♀, de 27 gr. Température : 18°C.

11 h. 00 : Section des nerfs lombaires (anesthésie par le chloroforme).

14 h. 30 : Préparation physiologique. Excitation directe.
Charge du myographe : 15 gr. Temps en secondes.

15 h. 00 : Injection de vératrine, 2 cc. $\times 10^{-5}$ gr./cc. = 0 mgr. 02.

15 h. 20 : Mesure de la résistance φ de la préparation physiologique.

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 12$ volts. $R_h 1,0 = 0,6$ volts. $R' = 0$. $R'' = r$ (resp. r').

$r = 28.000$ ohms. $R_h : v = 1,7$

$r' = 10.000$ ohms. $v' = 0,8$

$q = 2,1$

$\varphi = 6.000$ ohms.

15 h. 30 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V = 12$ volts. $R_h 1,0 = 0,6$ volts. C_w en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 88.000 + \varphi = 94.000$ ohms.

$R_h 4,7$. $C_w 5$. $R_h 4,7$.

$\tau = 5 \cdot 10^{-9} \cdot 94 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 2$.

15 h. 40 : Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 70.000$ ohms. $R = 18.000 + \varphi = 24.000$ ohms.

(15 h. 40-16 h. 47 : 2 séries, 25 excitations).

16 h. 50-17 h. 20 : 3^e série, 9 excitations (fig. 9 a).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10^{-3} mf)	Période ascendante t_f (10^{-3} sec = σ)
23	16 h. 50	11.000	390
23	53	5.000	175
23	56	3.000	105
23	16 h. 59	1.000	35
23	17 h. 04	500	18
23	07	1.000	35
23	10	2.000	70
23	13	5.000	175
23	17 h. 20	10.000	350

(17 h. 23-17 h. 55 : 1 série, 9 excitations).

18 h. 01-18 h. 16 : 5^e série, 6 excitations (fig. 9 b).

Voltage V (volts) —	Heure —	Capacité C (10 ⁻³ mf) —	Période ascendante θ (10 ⁻³ sec = σ) —
20	18 h. 01	200	7
20	04	500	18
20	07	1.000	35
20	10	2.000	70
20	13	5.000	175
20	18 h. 16	10.000	350

18 h. 30 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 12$ volts. Rh 1,0 = 0,6 volts. Cw en 10⁻³ mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 88.000 + \varphi = 94.000$ ohms.

Rh 4,2. Cw 5. Rh 4,2.

$\tau = 5 \cdot 10^{-9} \cdot 94 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 2$.

18 h. 40 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 12$ volts. Rh 1,0 = 0,6 volts. $R' = 0$. $R'' = r$ (resp. r').

$r = 28.000$ ohms. Rh : $v = (1,6) \quad 1,7$

$r' = 10.000$ ohms. $v' = \quad 0,8$

$q = 2,1$

$\varphi = 6.000$ ohms.

Dans ces deux séries, nous pouvons constater à nouveau, et l'analyse de la hauteur de soulèvement (tabl. 3) le confirme, que le maximum de l'élévation secondaire se trouve déplacé vers les plus grandes capacités. Cependant, il est impossible d'indiquer une constante de temps de l'excitation plus ou moins déterminée, qui corresponde à un maximum défini de l'effet vératrinique. Car, tandis que dans la série de la fig. 9 b, le maximum de l'élévation secondaire tombe sur une période ascendante de l'onde d'environ 70 σ , dans la fig. 9 a, l'effet vératrinique ne décroît presque pas, même si la phase ascendante augmente jusqu'à 400 σ . Or, si l'élévation secondaire était une contraction élémentaire et lente, on devrait s'attendre à un maximum bien établi sur une plus grande capacité, qui

tout indépendant de la secousse initiale ne se déplacerait pas.

Il semble bien plus évident que l'effet vératrinique est un phénomène plus complexe, qui ne répond pas à une simple loi d'excitabilité.

TABLEAU 3

EXPÉRIENCE (8) DU 15 MARS 1929

Heure	Hauteur de la secousse initiale en mm.	Hauteur maxima de l'élévation second. en mm.
3 ^e série.		
16 h. 50	—	16,7
53	13,2	17,4
56	17,1	16,7
16 h. 59	23,1	15,5
17 h. 04	24,2	9,4
07	23,4	16,4
10	18,5	17,6
13	12,1	17,2
17 h. 20	5,4	18,2
5 ^e série.		
18 h. 01	19,9	—
04	22,0	9,7
07	21,8	14,0
10	17,2	14,0
13	10,3	11,3
18 h. 16	1,7	5,9

42. — Chez le crapaud, l'effet vératrinique est parfois développé si fort qu'il surmonte de beaucoup la secousse initiale. Il s'ensuit que la bosse dans la branche ascendante provenant de la secousse rapide, s'égaleise très souvent avec

la branche ascendante de l'élévation secondaire, de sorte que l'on ne peut apprécier la suppression de la secousse initiale que par le ralentissement de l'établissement de la contraction. Donc, dans ces conditions, l'existence isolée de l'élévation secondaire ne se manifeste que par le commencement lent de la courbe, c'est-à-dire par la disparition de l'angle appartenant à la secousse rapide, et l'on voit bien qu'ainsi il sera impossible de saisir deux maxima distincts, les courbes vératriniques représentant le type à un sommet (« type confondu »).

Voici une expérience qui a porté sur le gastrocnémien du crapaud, dans l'excitation directe.

EXPÉRIENCE (28) DU 23 AVRIL 1929

Bufo vulgaris ♂, de 25 gr. Température : 20°C.

11 h. 45 : Section des nerfs lombaires.

14 h. 10 : Injection de vératrine : 1 cc. $\times 10^{-5}$ gr./cc. = 0 mgr. 01.

14 h. 30 : Préparation physiologique. Excitation directe. Charge du myographe : 15 gr. Temps en secondes.

15 h. 15 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 6$ volts. Rh 1,0 = 0,3 volts. $R' = 0$. $R'' = r$ (resp. r').

$r = 20.000$ ohms. Rh : $v = 1,4$ 1,5

$r' = 10.000$ ohms. $v' = 1,1$

$q = 1,3$

$\varphi = 20.000$ ohms.

15 h. 20 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 6$ volts. Rh 1,0 = 0,3 volts. Cw en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \varphi = 40.000$ ohms.

Rh = 2,0. Cw 39. Rh 2,0.

$\tau = 39 \cdot 10^{-9} \cdot 4 \cdot 10^4 \cdot 0,37 = 0 \text{ s } 57$.

15 h. 28 : Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 220.000$ ohms. $R = 70.000 + \varphi = 90.000$ ohms.

(15 h. 28-15 h. 44 : 1^{re} série, 8 excitations).

15 h. 48-16 h. 18 : 2^e série, 11 excitations (fig. 10 a).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Période ascendanté θ (10 ⁻³ sec = σ)
18	15 h. 48	20	2 σ 5
18	50	50	6 σ
18	52	70	8 σ 5
18	54	100	12
18	15 h. 57	200	24
18	16 h. 00	150	18
18	05	500	60
18	08	1.000	120
18	11	2.000	240
18	14	4.000	480
18	16 h. 18	6.000	720

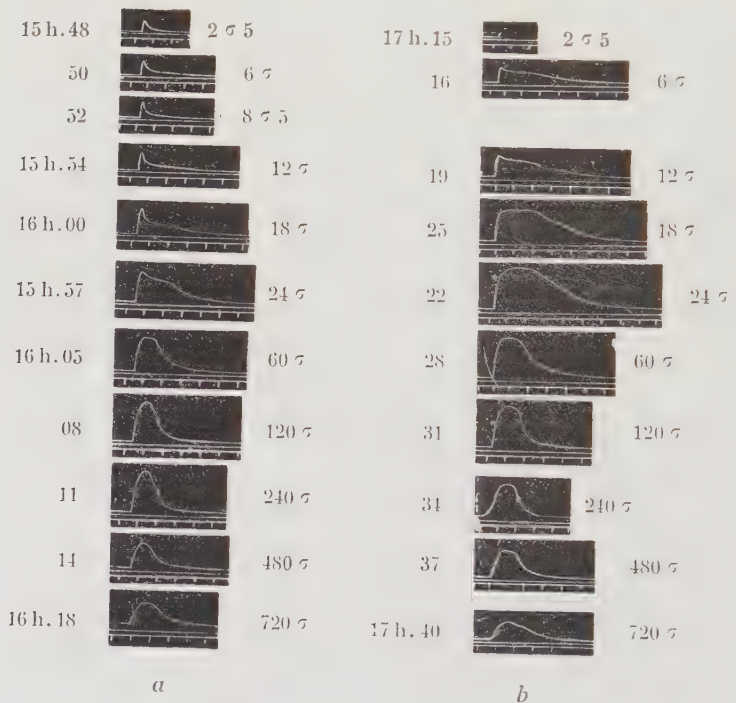


FIG. 10

Expérience (28), 2^e et 4^e série. Excitation directe.

(16 h. 22-17 h. 00 : 1 série, 12 excitations).

17 h. 15-17 h. 40 : 4^e série, 10 excitations (fig. 10 b).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Période ascendante θ (10 ⁻³ sec = σ)
18	17 h. 15	20	2 σ 5
18	16	50	6
18	19	100	12
18	22	200	24
18	25	150	18
18	28	500	60
18	31	1.000	120
18	34	2.000	240
18	37	4.000	480
18	17 h. 40	6.000	720

(17 h. 48-18 h. 29 : 12 excitations).

18 h. 30 : Détermination de la résistance ρ : le seuil d'excitation n'est pas net, ρ = environ 20.000 ohms.

(18 h. 47-21 h. 00 : Excitation indirecte, voir § 46).

Ces observations faites sur le crapaud dans l'excitation directe s'accordent au fond très bien avec les résultats trouvés chez la grenouille. Il est simplement nécessaire de se rendre compte, qu'au moins du côté des ondes lentes, la secousse initiale ne peut être distinguée d'une manière précise. La pente de la branche ascendante s'incline seulement à mesure que la hauteur de la secousse rapide va en diminuant. Dans les derniers tracés, la secousse initiale est entièrement supprimée, de sorte que l'effet vératrinique, réduit considérablement en hauteur, s'élève d'une façon très lente. Ainsi, l'allure de la contraction vératrinique subit une modification très caractéristique successivement avec l'augmentation des capacités dans la série d'excitations du double condensateur. Les courbes vératriniques qui représentent un nez dans la branche ascendante, et les courbes à deux sommets ne se produisent que dans la stimulation par les ondes rapides. Si ensuite, avec l'augmentation de la durée de l'onde, l'effet vératrinique dépasse

la secousse initiale et la surmonte de plus en plus, les deux sommets se confondent entièrement. Il en résulte une courbe de contraction d'allure plus ou moins uniforme, qui décroît et disparaît avec les ondes très lentes, sans que la secousse rapide réapparaisse.

Il est donc démontré à nouveau que, d'une part, l'élévation secondaire peut subsister séparément avec les ondes lentes qui ne parviennent plus à produire une secousse rapide et que, d'autre part, les contractions les plus fortes de cette élévation secondaire accompagnent les secousses initiales les plus développées.

43. — En plus, j'ai effectué la stimulation par des courants continus à croissance exponentielle. Le muscle fut excité à l'aide du dispositif : « courant progressif (voir § 34). Les graphiques correspondants se trouvent représentés plus loin sous « excitation directe » dans l'expérience (19) (voir § 47, fig. 18). Le courant dépasse la durée de la contraction vératrinique ; il est fermé pendant 4 secondes.

Ces expériences confirment que la disparition de la secousse initiale avec les ondes lentes est due uniquement à l'affaiblissement de la pente d'établissement du courant. D'ailleurs, la série de la fig. 18 montre que la constante de temps d'établissement qui est nécessaire pour empêcher même l'élévation secondaire, doit être cent fois plus grande que la constante de temps correspondant à la suppression de la secousse initiale. Nous pouvons dire aussi : la « pente limite » est cent fois plus faible pour l'élévation secondaire que pour la secousse initiale.

On pourrait donc s'imaginer qu'une pente tellement faible, qui est encore capable de produire l'élévation secondaire isolée, soit l'expression d'une excitabilité lente du muscle vératrinisé. Mais il faut remarquer en même temps que, dans les courbes 18 h. 21, 24, 27, l'intensité de l'effet vératrinique décroît d'une façon considérable, à mesure que la secousse rapide diminue en hauteur. Cet affaiblissement d'efficacité, qui apparaît déjà avec les constantes de temps relativement petites, ne s'accorde que peu avec la conception qui cherche à expliquer l'élévation secon-

daire simplement par un mécanisme élémentaire d'excitabilité et de contractilité lentes. Il semble plutôt probable que l'effet vératrinique dépend, du moins en partie, de la contraction initiale.

Mais, pour se rendre compte de la relation assez étroite entre la secousse initiale et l'élévation secondaire, l'on pourrait admettre que la vératrine provoque une excitabilité et une contractilité lentes, dont les effets contractifs seraient modifiés sous l'influence de la secousse rapide (par exemple : exaltation de la contractilité lente consécutive à une contraction rapide précédente). Cependant, je ne pense pas qu'une telle interprétation soit convenable ; elle serait trop compliquée. Le phénomène en cause doit être expliqué autrement. J'ai essayé d'en donner une explication satisfaisante dans la troisième partie de cet exposé.

En résumé, nous avons vu dans l'excitation directe que l'élévation secondaire de la contraction vératrinique peut subsister seule avec les ondes lentes, et qu'elle demande pour se produire une durée d'excitation suffisamment longue. Or, l'on pourrait s'attendre à une excitabilité particulière et lente. Mais les séries d'excitations du double condensateur montrent que sur l'échelle des capacités, le maximum de la contraction secondaire n'est pas très espacé du maximum de la secousse initiale ; au contraire, ces deux maxima peuvent coïncider parfaitement, ce qui est en contradiction avec la coexistence de deux excitabilités et de deux contractilités, différentes par la rapidité. Par suite, l'élévation secondaire ne peut être considérée simplement comme une contraction élémentaire et lente. D'ailleurs, les graphiques font reconnaître que l'élévation secondaire isolée s'écarte sensiblement de l'allure générale d'une secousse musculaire typique, telle qu'elle est représentée, sous réserve de la différence chronologique, même par la contraction lente d'un muscle lisse.

De ces observations, on est amené à admettre que, d'une part, l'effet vératrinique peut être excité directement par une onde électrique lente et durable, et que, d'autre part, il provient en grande partie du processus de contraction de la secousse initiale. Ces considérations laissent entrevoir dans l'effet vératrinique un phénomène assez complexe,

qui se distingue du mécanisme élémentaire de la secousse simple d'un muscle lent.

A ce sujet, le résultat tout différent, observé dans l'excitation indirecte, apporte une contribution notable.

2. Excitation indirecte

44. — Les expériences suivantes effectuées dans l'intoxication moyenne ont fait agir l'excitant par l'intermédiaire du nerf. Voici deux séries d'excitations du double condensateur exécutées sur le sciatique-gastrocnémien de la grenouille.

EXPÉRIENCE (23) DU 17 AVRIL 1929

Rana esculenta ♀, de 25 gr. Température : 21°C.

9 h. 30 : Section des nerfs lombaires.

10 h. 00 : Injection de vératrine : 2 cc. $\times 10^{-5}$ gr./cc. = 0 mgr. 02.

10 h. 15 : Préparation physiologique. Excitation indirecte ; électrode au tube en verre. Charge du myographe : 24 gr. Temps en secondes.

10 h. 55 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 10$ volts. Rh 1,0 = 0,5 volts. $R' = 0$. $R'' = r$ (resp. r').

$r' = 10.000$ ohms. Rh : $v' = 1,6$ 1,6

$r = 20.000$ ohms. $v = 2,5$

$q = 1,56$

$\varphi = 8.000$ ohms.

11 h. 00 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 10$ volts. Rh 1,0 = 0,5 volts. Cw en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \varphi = 28.000$ ohms.

ρRh 2,4. Cw 27. Rh 2,4.

$\tau = 27 \cdot 10^{-9} \cdot 28 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \text{ } \sigma \text{ } 28$.

11 h. 05 : Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 220.000$ ohms. $R = 70.000 + \varphi = 78.000$ ohms.

11 h. 05-12 h. 19 : 1^{re} et 2^e série, 15 (18) excitations (fig. 11 a).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10^{-3} mf)	Période ascendante θ (10^{-3} sec = σ)
40	11 h. 05	1	0 σ 11
40	08	5	0 σ 6
40	12	10	1 σ 1
(40)	(16)	(20)	
40	20	50	5 σ 7
(40)	(11 h. 24)	(70)	
40	28	100	11 σ 4
(40)	(32)	(150)	
40	36	200	23
40	40	500	57
40	44	700	80
40	11 h. 47	800	91
(40)	(11 h. 51)	(900) ineffic.	
40	12 h. 00	1	0 σ 11
40	04	100	11 σ 4
40	08	200	23
40	12	500	57
40	16	700	80
40	12 h. 19	800	91

(12 h. 22-12 h. 38 : 3^e série, 5 excitations).

12 h. 42-13 h. 04 : 4^e série, 7 excitations (fig. 11 b).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10^{-3} mf)	Période ascendante θ (10^{-3} sec = σ)
30	12 h. 42	2	0 σ 23
30	46	10	1 σ 1
30	50	100	11 σ 4
30	54	200	23
30	12 h. 58	300	34
30	13 h. 02	500	57
30	13 h. 04	400	46

(13 h. 15-13 h. 40 : 5^e série, 6 excitations).

13 h. 45 : Mesure de la résistance ρ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 10$ volts. $R_h 1,0 = 0,5$ volts. $R' = 0$. $R'' = r$
(resp. r').

$$\begin{aligned} r' &= 10.000 \text{ ohms. } Rh : v' = 1,3 & 1,3 \\ r &= 20.000 \text{ ohms. } & v = 2,0 \\ & & q = 1,54 \\ & & \varphi = 8.000 \text{ ohms.} \end{aligned}$$

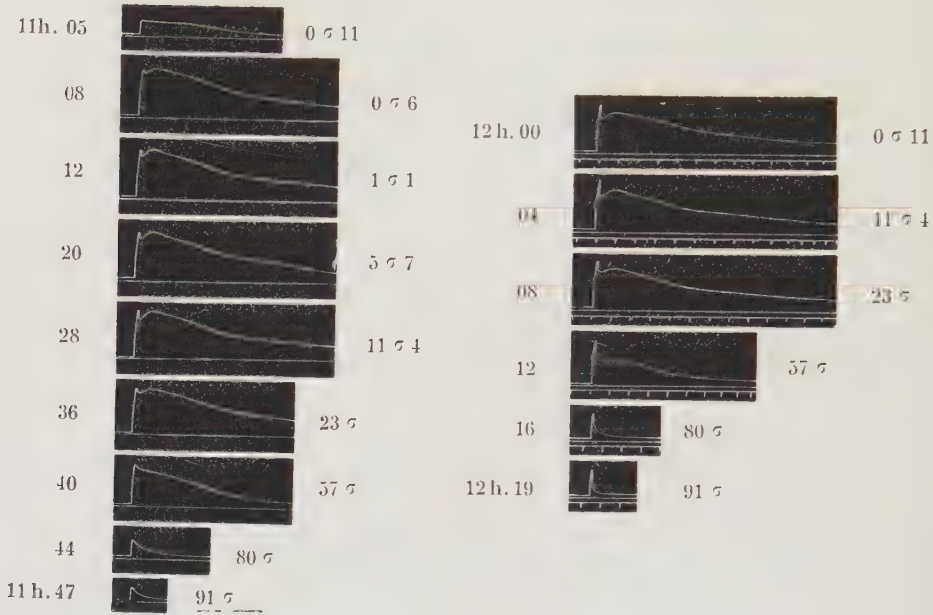


FIG. 11 a

Expérience (23). 1^{re} et 2^e série. Excitation indirecte.

13 h. 50 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 10$ volts. $Rh\ 1,0 = 0,5$ volts. Cw en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \varphi = 28.000$ ohms.

$Rh\ 2,0$. $Cw\ 26$. $Rh\ 2,0$.

$\tau = 26 \cdot 10^{-9} \cdot 28 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 27$.

J'ai observé les mêmes résultats sur le gastrocnémien du crapaud :

EXPÉRIENCE (25) DU 18 AVRIL 1929

Bufo vulgaris ♂, de 30 gr. Température : 20°C.

14 h. 15 : Section des nerfs lombaires.

14 h. 30 : Injection de vératrine : 2 cc. $\times 10^{-5}$ gr./cc. = 0 mgr. 02.

14 h. 45 : Préparation physiologique. Excitation indirecte : Electrode au tube en verre. Charge du myographe : 15 gr. Temps en secondes.

14 h. 55 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

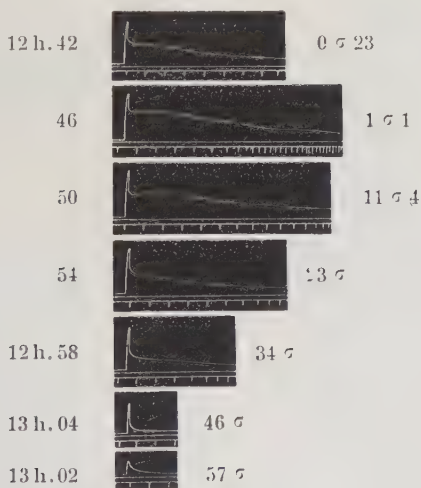


FIG. 11 b

Expérience (23), 4^e série. Excitation indirecte.

$V_0 = 10$ volts. Rh 1,0 = 0,5 volts. $R' = 0$. $R'' = r$ (resp. r').

$r' = 10.000$ ohms. Rh : $v' = 3,8$ (3,9)

$r = 20.000$ ohms. $v = 6,4$

$q = 1,7$

$\varphi = 4.000$ ohms.

15 h. 00 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 10$ volts. $R_h 1,0 = 0,5$ volts. C_w en 10^{-3} mf. $C^{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \rho = 24.000$ ohms.

$R_h 6,6$. $C_w 52$. $R_h 6,8$.

6,8. 52. 6,7.

$\tau = 52 \cdot 10^{-9} \cdot 24 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 46$.

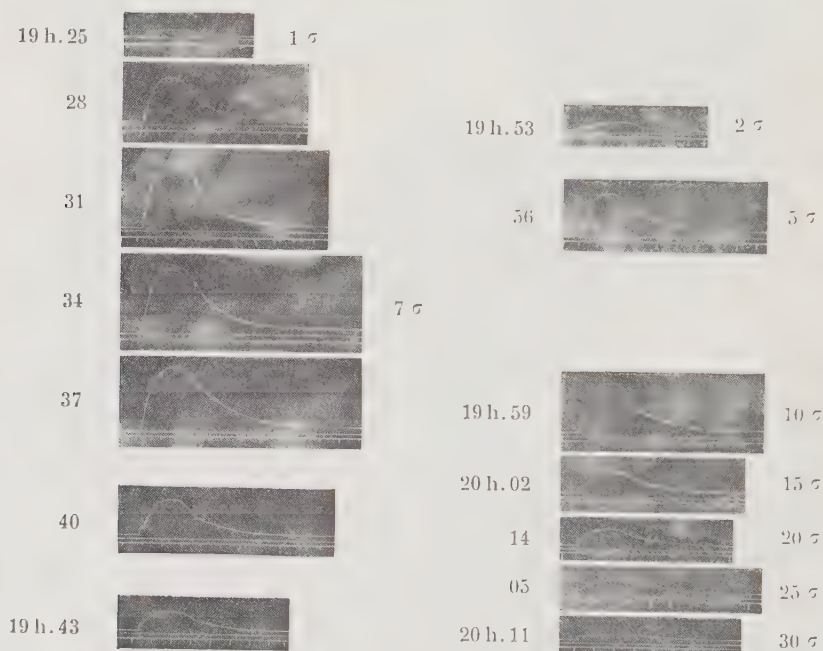


FIG. 12

Expérience (25), 10^e et 11^e série. Excitation indirecte.

(15 h. 03-18 h. 42 : 7 séries. Excitation directe et indirecte, 58 excitations).

18 h. 45 : Dispositif : « double condensateur ». Excitation indirecte.

$R' = 220.000$ ohms. $R = 55.000 + \rho = 58.000$ ohms.

(18 h. 45-19 h. 18 : 2 séries, 13 excitations).

19 h. 25-20 h. 14 : 10^e et 11^e série, 14 excitations (fig. 12).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Période ascendante θ (10 ⁻³ sec = σ)
56	19 h. 25	10	1
56	28	20	2
56	31	50	5
56	34	70	7
56	37	100	10
56	40	200	20
56	19 h. 43	300	30
56	19 h. 53	20	2
56	56	50	5
56	19 h. 59	100	10
56	20 h. 02	150	15
6	05	250	25
56	11	300	30
56	20 h. 14	200	20

20 h. 20 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 14$ volts. Rh 1,0 = 0,7 volts. $R' = 0$. $R'' = r$
(resp. r').

$r = 20.000$ ohms. Rh : $v = 3,6$ (3,7)

$r' = 10.000$ ohms. $v' = 2,0$

$q = 1,8$

$\varphi = 2.500$ ohms.

20 h. 25 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 14$ volts. Rh 1,0 = 0,7 volts. Cw en 10⁻³ mf. $C_{Rh} =$
2 mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \varphi = 23.000$ ohms.

Rh 3,7. Cw 52. Rh 4,0.

$\tau = 52 \cdot 10^{-9} \cdot 23 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 44$.

Ces résultats obtenus par l'excitation indirecte forment un remarquable contraste avec les phénomènes observés dans l'excitation directe. Lorsque le muscle est excité directement, ainsi qu'il en était le cas dans les expériences précédentes, l'élévation secondaire subsiste isolée avec les ondes lentes après la disparition de la secousse rapide. Par

contre, les fig. 11 et 12 font reconnaître que, dans l'excitation indirecte, du côté des ondes lentes, l'élévation secondaire diminue avec la décroissance de la secousse initiale et disparaît avec le dernier seuil rapide. Par suite, les ondes encore plus lentes restent tout à fait inefficaces. Le maximum de l'élévation secondaire cadre avec le maximum de la secousse initiale. De là, on arrive à conclure que, si la stimulation est portée sur le nerf, l'effet vératrinique est invariablement lié à la secousse initiale.

En plus, il ressort de ces expériences et en particulier des observations faites sur le crapaud, que les contractions vératriniques qui dans la série du double condensateur se trouvent placées du côté des ondes rapides d'une part et du côté des ondes lentes d'autre part, représentent des courbes de contraction fort analogues, pourvu que, dans l'un et l'autre cas, la hauteur de la secousse initiale soit à peu près la même. Donc, dans l'excitation indirecte, l'effet vératrinique dépend, semble-t-il, uniquement de la hauteur de la secousse initiale.

Si, sous une intoxication plus élevée, la courbe vératrinique présente le type confondu avec les ondes de durée moyenne, alors la courbe à deux sommets reparait de la même manière, à mesure que la contraction diminue, soit avec les ondes lentes, soit avec les ondes rapides. Or, dans ces séries d'excitations, le maximum de l'élévation secondaire surmonte de beaucoup le maximum de la secousse initiale, de sorte qu'avec l'augmentation de la constante de temps de l'excitation, le premier sommet appartenant à la secousse initiale disparaît (dans la branche ascendante) du côté des ondes rapides, et réapparaît d'une façon analogue du côté des ondes lentes. Ainsi, dans la série du double condensateur, effectuée par l'excitation indirecte, la partie des ondes lentes révèle un caractère symétrique par rapport à la partie des ondes rapides, contrairement aux résultats observés dans l'excitation directe.

45. — En outre, dans l'expérience (21), j'ai exécuté la stimulation par le courant continu à l'établissement progressif. Le régime constant du courant dure 4 secondes. L'expérience fait également voir que l'élévation secondaire ne s'établit que si la contraction initiale atteint une cer-

taine hauteur. Près de la « pente limite », il ne faut qu'une légère augmentation de la constante de temps pour diminuer la secousse initiale et supprimer par là tout effet vératrinique (voir fig. 13). Ce résultat confirme à nouveau que, dans l'excitation par l'intermédiaire du nerf, l'effet vératrinique est déterminé uniquement par le processus de contraction de la secousse initiale.

EXPÉRIENCE (21) DU 29 MARS 1929

Rana temporaria ♂, de 33 gr. Température : 18°C.

15 h. 00 : Section des nerfs lombaires.

15 h. 25 : Injection de vératrine : 2 cc. $\times 10^{-5}$ gr./cc. = 0 mgr. 02.

15 h. 50 : Préparation physiologique. Charge du myographe : 24 gr.

Temps en secondes.

Excitation indirecte : Electrode au tube en verre.

16 h. 10 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 10$ volts. Rh 1,0 = 0,5 volts. $R' = 0$. $R'' = r$ (resp. r').

$r = 29.000$ ohms. Rh : $v = 1,8$ 1,9

$r' = 10.000$ ohms. $v' =$ 1,3

$q = 1,42$

$\varphi = 35.000$ ohms.

16 h. 15 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 10$ volts. Rh 1,0 = 0,5 volts. Cw en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 29.000 + \varphi = 64.000$ ohms.

Rh 7,2. Cw 6. Rh 7,2.

$\tau = 6 \cdot 10^{-9} \cdot 64 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \text{ } \sigma \text{ } 14$.

16 h. 20 : Dispositif : « courant progressif ».

(16 h. 20-16 h. 59 : 2 séries, 17 excitations).

17 h. 00 : Injection de vératrine : 1 cc. $\times 10^{-4} = 0$ mgr. 1.

(17 h. 10-17 h. 59 : 3 séries, 11 excitations).

18 h. 08 : Dispositif : « courant progressif ».

$R' = 220.000$ ohms. $R = 70.000 + \varphi = 105.000$ ohms.

18 h. 08-19 h. 05 : 1 série, 9 excitations (fig. 13).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Constante de temps d'établissement (10 ⁻³ sec = σ)
10	18 h. 08	0	0
10	15	500	35
10	22	700	50
10	24	800	57
10	26	1.000 ineffic.	
10	56	900 ineffic.	
10	18 h. 57	600	43
10	19 h. 04	650	46
10	19 h. 05	650	46

Le courant est fermé pendant 4 secondes.

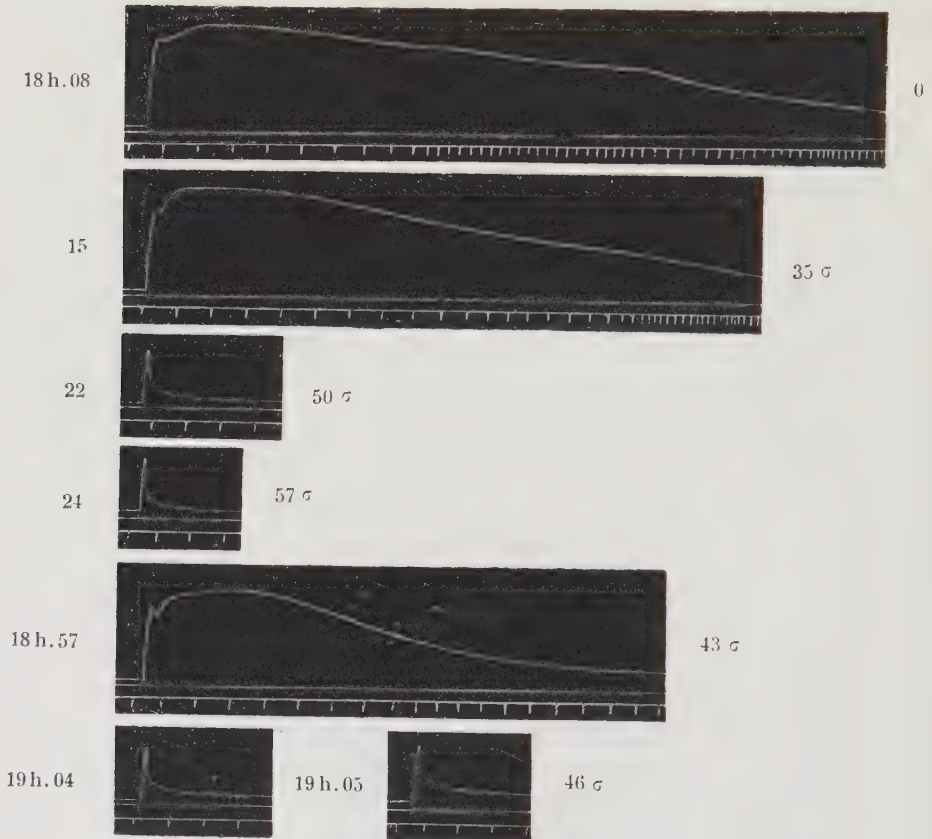


FIG. 13
Expérience (21). Excitation indirecte.

46. — Cependant, dans les expériences (23) et (25), l'inefficacité des ondes lentes se montre déjà avec une constante de temps relativement petite. Les ondes les plus lentes qui soient encore efficaces n'atteignent même pas une durée de la phase ascendante de 100 σ , tandis que dans l'excitation directe, pour obtenir l'élévation secondaire isolée, il faut disposer d'une période ascendante de quelques centaines de σ . On pourrait donc penser que, dans ces deux dernières expériences, les ondes sont encore trop rapides pour provoquer, par la voie du nerf, l'effet vératrinique séparément, sans que la secousse rapide prenne naissance.

Par conséquent, j'ai essayé l'excitation indirecte avec des ondes beaucoup plus lentes. Dans ce but, il fallait augmenter l'intensité active du courant, soit par l'augmentation du voltage, soit par la diminution de la rhéobase (position convenable de l'électrode différenciée). Dans les expériences où j'ai exécuté les séries d'excitation du double condensateur sous des voltages différents, les séries relatives des courbes vératriniques sont reproduites dans la même figure, l'une à côté de l'autre, les graphiques correspondant à la même constante de temps étant placés sur la même ligne.

Dans l'expérience (28), je suis arrivé à une période ascendante θ de 170 σ , dans l'expérience (27) à 230 σ . Voici les comptes rendus de ces expériences :

EXPÉRIENCE (28) DU 23 AVRIL 1929

Bufo vulgaris ♂, de 25 gr. Température : 20°C.

11 h. 45 : Section des nerfs lombaires.

14 h. 10 : Injection de vératrine : 1 cc. $\times 10^{-5}$ gr./cc. = 0 mgr. 01.

14 h. 30 : Préparation physiologique. Charge du myographe : 15 gr.

Temps en secondes.

(15 h. 15-18 h. 30 : Excitation directe. Voir § 42).

18 h. 47-21 h. 00 : Excitation indirecte : électrode au tube en verre.

18 h. 47 : Mesure de la résistance ρ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 6$ volts. $R_h 1,0 = 0,3$ volts. $R' = 0$. $R'' = r$
(resp. r').

$r = 20.000$ ohms. $R_h : v = 3,6 \quad 3,7$

$r' = 10.000$ ohms. $v' = 2,4$

$q = 1,52$

$\rho = 9.000$ ohms.

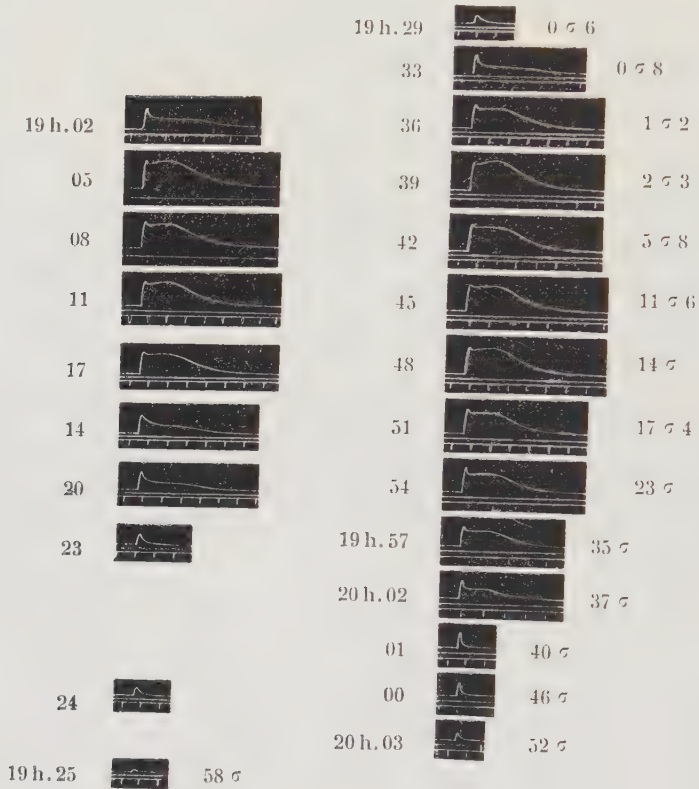


FIG. 14 a

Expérience (28), 2^e et 3^e série. Excitation indirecte.

18 h. 52 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 6$ volts. $R_h 1,0 = 0,3$ volts. C_w en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \varphi = 29.000$ ohms.

Rh 3,9. *Cw* 42. *Rh* 4,1.

4,1. 40. 4,0.

$\tau = 40 \cdot 10^{-9} \cdot 29 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 43$.

18 h. 57 : Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 220.000$ ohms. $R = 70.000 + \varphi = 79.000$ ohms.

(18 h. 57-19 h. 01 : 1 série, 5 excitations).

19 h. 02-20 h. 03 : 2^e et 3^e série, 24 excitations (fig. 14 a).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Période ascendante θ (10 ⁻³ sec = σ)
30	19 h. 02	10	1 σ 2
30	05	20	2 σ 3
30	08	50	5 σ 8
30	11	100	11 σ 6
30	14	150	17 σ 4
30	17	120	14
30	20	200	23
30	23	300	35
30	24	400	46
30	19 h. 25	500	58
30	19 h. 29	5	0 σ 6
30	33	7	0 σ 8
30	36	10	1 σ 2
30	39	20	2 σ 3
30	42	50	5 σ 8
30	45	100	11 σ 6
30	48	120	14
30	51	150	17 σ 4
30	54	200	23
30	19 h. 57	300	35
30	20 h. 00	400	46
30	01	350	40
30	02	320	37
30	20 h. 03	450	52

20 h. 10-20 h. 39 : 4^e série, 10 excitations (fig. 14 b).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Période ascendante θ (10 ⁻³ sec = σ)
38	20 h. 10	2	0 σ 23
38	13	10	1 σ 2
38	16	50	5 σ 8
38	19	100	11 σ 6
38	22	200	23
38	28	700	81
38	37	1.500	174
38	38	1.200	140
38	39	1.100	128
38	42	1.000	116
(38	20 h. 42	2.000 ineffic.),	

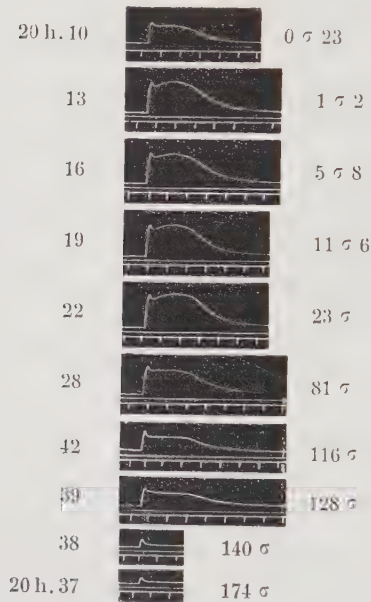


FIG. 14 b

Expérience (28), 4^e série. Excitation indirecte.

(20 h. 45-21 h. 00 : 1 série, 5 excitations).

21 h. 00 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 12$ volts. Rh 1,0 = 0,6 volts. Cw en 10^{-3} mf. $C_{Rh} =$

2 mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \varphi = 29.000$ ohms.

Rh 2,0. Cw 35. Rh 2,0.

$\tau = 35 \cdot 10^{-9} \cdot 29 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 38$.

EXPÉRIENCE (27) DU 22 AVRIL 1929

Bufo vulgaris ♂, de 28 gr. Température : 20°C.

15 h. 15 : Section des nerfs lombaires.

15 h. 45 : Injection de vératrine : 2 cc. $\times 10^{-5}$ gr./cc. =
0 mgr. 02.

16 h. 30 : Préparation physiologique. Excitation indirecte;
électrode au tube en verre. Charge du myographe : 15 gr.
Temps en secondes.

17 h. 05 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 12$ volts. Rh 1,0 = 0,6 volts. $R' = 0$. $R'' = r$
(resp. r').

$r = 20.000$ ohms. Rh : $v = 2,1$ 2,1

$r' = 10.000$ ohms. $v' =$ 1,3

$q = 1,62$

$\varphi = 6.000$ ohms.

17 h. 10 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 12$ volts. Rh 1,0 = 0,6 volts. Cw en 10^{-3} mf. $C_{Rh} =$
2 mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \varphi = 26.000$ ohms.

Rh 2,2. Cw 34. Rh 2,2.

$\tau = 34 \cdot 10^{-9} \cdot 26 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 33$.

17 h. 13 : Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 220.000$ ohms. $R = 70.000 + \varphi = 76.000$ ohms.

(17 h. 13-18 h. 58 : 5 séries, 44 excitations).

19 h. 01-19 h. 45 : 6^e série, 13 excitations (fig. 15).

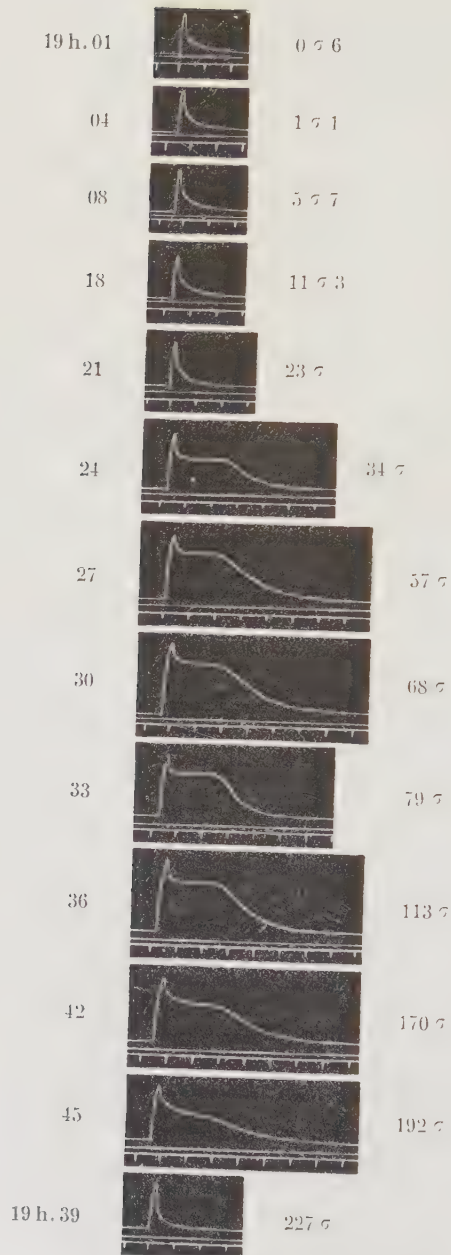


FIG. 15

Expérience (27), 6^e série. Excitation indirecte.

Voltage V (volts)	Heure	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Période ascendante θ (10 ⁻³ sec = σ)
38	19 h. 01	5	0 σ 6
38	04	10	1 σ 1
38	08	50	5 σ 7
38	18	100	11 σ 3
38	21	200	23
38	24	300	34
38	27	500	57
38	30	600	68
38	33	700	79
38	36	1.000	113
38	39	2.000	227
38	42	1.500	170
38	19 h. 45	1.700	192

19 h. 50 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 12$ volts. $R_h 1,0 = 0,6$ volts. C_w en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \rho = 26.000$ ohms.

$R_h 2,2$. $C_w 34$. $R_h 2,2$.

$\tau = 34 \cdot 10^{-9} \cdot 26 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 33$.

19 h. 55 : Mesure de la résistance ρ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 12$ volts. $R_h 1,0 = 0,6$ volts. $R' = 0$. $R'' = r$ (resp. r').

$r = 20.000$ ohms. $R_h : v = 2,2$

$r' = 10.000$ ohms. $v' = 1,3$ 1,4

$q = 1,63$

$\rho = 6.000$ ohms.

Les expériences font reconnaître que, même les ondes les plus lentes (174 σ , fig. 14 *b* et 227 σ , fig. 15) ne produisent que la secousse initiale, tandis que dans l'excitation directe, sur le même muscle, l'élévation secondaire peut subsister isolément avec les ondes lentes (voir l'expérience (28), § 42). Il paraît déjà fort probable que des ondes encore plus lentes, portées sur le nerf, ne parvien-

nent non plus à produire un effet vératrinique dépourvu de la contraction première.

Afin de mettre en évidence qu'en fait même les ondes très lentes ne font apparaître dans l'excitation indirecte que la secousse initiale suivie d'une élévation secondaire plus ou moins développée, j'ai poussé l'augmentation de la durée de l'onde jusqu'à des valeurs très élevées. Or, pour arriver à des courants suffisamment forts, j'ai employé comme électrode différenciée l'excitateur à couvercle de Lapicque.

De cette façon, j'ai atteint dans plusieurs expériences une durée de la phase ascendante d'environ 700 σ , et même de 850 σ . Les graphiques relatifs à ces expériences n'ont pas été reproduits, mais ont montré que des ondes tellement lentes produisent en première ligne la contraction initiale, même sans qu'un effet vératrinique soit visible. Dans l'excitation par l'intermédiaire du nerf, avec les ondes les plus lentes c'est donc toujours la secousse initiale qui prédomine.

En résumé, il est bien évident que dans l'excitation par le nerf l'élévation secondaire dépend uniquement du processus de contraction de la secousse initiale. Ce fait conduit à interpréter les phénomènes de l'excitation indirecte de la manière suivante : La stimulation du nerf ne provoque que les influx nerveux qui se produisent ordinairement lors d'une excitation indirecte, qui parcourent les fibres nerveuses et font naître dans le muscle une secousse élémentaire rapide. Ensuite, l'effet vératrinique dont le mécanisme essentiel consiste dans un phénomène plus compliqué, est déclenché seulement dans le muscle lui-même, et il est fort suggestif que ce processus de contraction prolongée ne résulte qu'en second lieu de la secousse initiale.

C. Intoxication faible

47. — Dans l'expérience (19) l'empoisonnement du muscle par la vératrine était trop faible. J'ai remarqué que, sous une intoxication donnée, dans l'excitation indirecte, l'effet vératrinique n'est que très peu développé. Mais la secousse initiale est suivie d'une élévation secondaire bien marquée si le même muscle est excité directement. Or, il paraît que l'excitation directe est plus apte à mettre en jeu le mécanisme vératrinique.

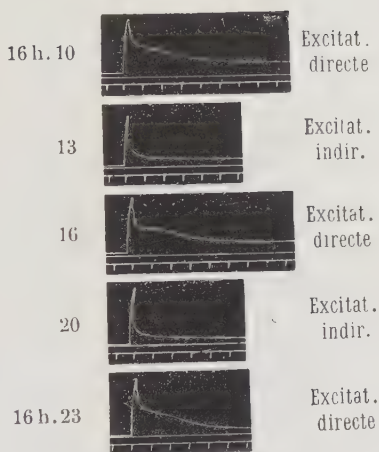


FIG. 16

Expérience (19), 1^{re} série.

L'expérience (19) a porté sur la grenouille. Bien que la dose de vératrine ne fût pas inférieure à la « dose moyenne » (0 mgr. 02), l'on doit

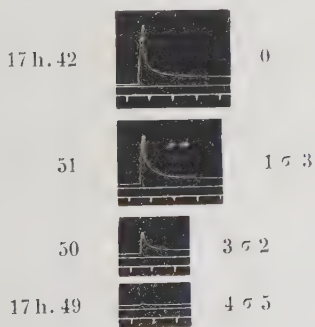


FIG. 17

Expérience (19), 4^e série.
Excitation indirecte.
Intoxication faible.

admettre que le degré d'intoxication était insuffisant. La première série (fig. 16) effectuée par les décharges du simple condensateur laisse reconnaître que l'effet vératrinique est assez fort dans l'excitation directe ; tandis que dans l'excitation par le nerf il ne se manifeste que par un faible retard dans la décontraction, même lorsque la secousse rapide est plus haute. dans l'excitation indirecte que dans l'excitation directe. D'ailleurs, un tel effet rudimentaire se mon-

tre également dans l'excitation directe si l'intoxication est encore plus faible. Les séries suivantes (fig. 17 et 18) de l'expérience (19) ont été obtenues à l'aide du dispositif des courants constants à début progressif. Elles démontrent à nouveau que l'élévation secondaire fait défaut dans l'excitation indirecte (4^e série), alors qu'avant et après (voir 5^e série) l'on a dans l'excitation directe la contraction typique à la véra-

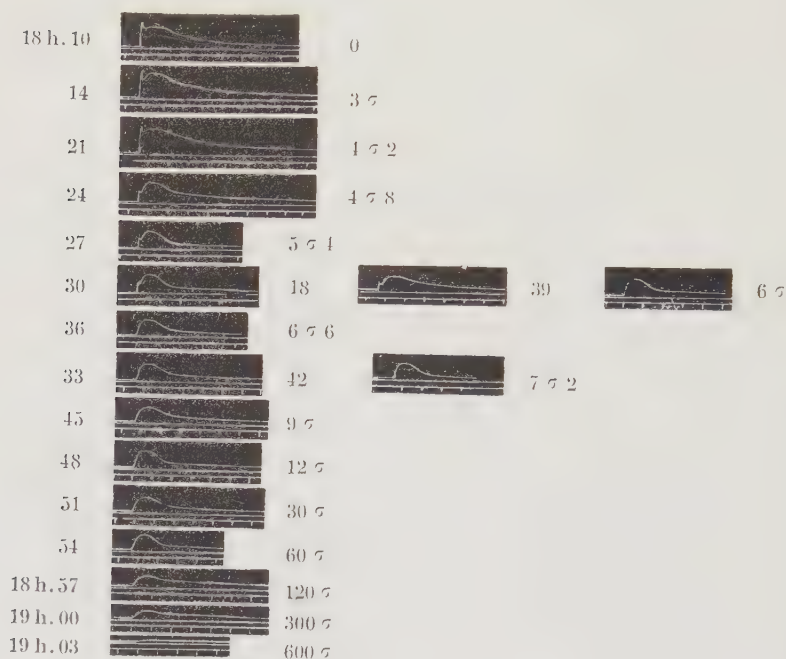


FIG. 18

Expérience (19), 5^e série. Excitation directe. Intoxication faible.

trine, même avec une secousse initiale beaucoup plus faible. Des résultats tout à fait analogues ont été observés chez le crapaud.

Il ressort de ces expériences qu'une insuffisance de l'empoisonnement par la vératrine se manifeste en première ligne dans l'excitation indirecte. Nous pouvons en tirer la conclusion que, pour mettre en activité la contrac-

tion vératrinique, l'excitation directe est plus efficace que l'excitation par l'intermédiaire du nerf. Il me paraît bien important que dans ces cas de faible intoxication la contraction secondaire obtenue dans l'excitation directe est déterminée, de telle ou telle façon, tout spécialement par le passage du courant à travers le muscle. C'est fort évident que le courant électrique envoyé directement dans le muscle est un excitant bien plus approprié au phénomène vératrinique que les influx nerveux qui tombent sur le muscle par la voie du nerf.

Cette prépondérance de l'excitation directe sur l'excitation indirecte consiste en partie dans le fait démontré auparavant par les ondes lentes, que l'effet vératrinique peut être excité immédiatement par le courant électrique, sans que la secousse rapide ait pris naissance. Cependant, l'effet vératrinique provient également et je crois pour la plus grande partie du processus de contraction de la secousse initiale — non seulement dans l'excitation indirecte, mais aussi dans l'excitation directe — ainsi qu'il fut mis en évidence dans l'intoxication moyenne. Mais je suppose que dans l'excitation directe la mise en jeu de la contraction vératrinique est tout particulièrement favorisée par le régime constant du courant, en ce qu'il s'agirait ici du phénomène de l'effet cathodique.

Néanmoins, en dehors de cette action directe du courant électrique, il me semble même assez suggestif d'admettre qu'une secousse simple et rapide fournie par l'excitation directe est plus apte à déclencher l'effet vératrinique qu'une secousse simple de la même hauteur obtenue dans l'excitation indirecte. La signification d'une telle conception pour le phénomène de la vératrine sera exposée en détail dans la partie théorique.

EXPÉRIENCE (19) DU 28 MARS 1929

Rana temporaria ♀, de 30 gr. Température : 18°C.

12 h. 10 : Section des nerfs lombaires.

14 h. 40 : Injection de vératrine : 2 cc. $\times 10^{-5}$ gr./cc. = 0 mgr. 02.

14 h. 50 : Préparation physiologique. Electrodes : excitation directe, fil d'argent chloruré. Excitation indirecte,

électrode au tube en verre. Charge du myographe : 24 gr.
Temps en secondes.

15 h. 10 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « ecurant constant ».

$V_0 = 11$ volts. $R_h 1,0 = 0,55$ volts. $R' = 0$. $R'' = r$
(resp. r').

	Excitation directe	Excitation indirecte
$r = 29.000$ ohms. $R_h : v = 2,9$		5,4 5,3
$r' = 10.000$ ohms. $v' = 1,6$		3,3
$q = 1,81$		1,62
$\varphi = 13.000$ ohms. 20.000 ohms.		

15 h. 15 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 11$ volts. $R_h 1,0 = 0,55$ volts. C_w en 10^{-3} mf. $C_{R_h} = 2$ mf.

	Excitation directe	Excitation indirecte
$R' = 0$.		
$R = 29.000 + \varphi =$	42.000 ohms.	49.000 ohms.

Excitation directe

$R_h 3,1$. $C_w 34$. $R_h 3,1$.

$\tau = 34 \cdot 10^{-9} \cdot 42 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 53$.

Excitation indirecte

$R_h 5,4$. $C_w 13$. $R_h 5,2$.

$\tau = 13 \cdot 10^{-9} \cdot 49 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 24$.

(15 h. 28-15 h. 44 : 6 excitations).

15 h. 45 : Dispositif : « simple condensateur ».

$R' = 0$. $R = 70.000 + \varphi = 83.000$ ohms, excitat. dir.
 $= 90.000$ ohms, excitat. indir.

16 h. 10-16 h. 23 : 1^{re} série, 5 excitations (fig. 16).

Heure	Excitation	Voltage V (volts)	Capacité C (10^{-3} mf)	Constante de temps R. C. (10^{-3} sec = σ)
16 h. 10	directe	20	2.000	166
13	indirecte	20	2.000	180
16	directe	20	2.000	166
20	indirecte	40	2.000	180
16 h. 23	directe	20	2.000	166

(16 h. 30-17 h. 31, excitation directe, 2 séries, 17 excitations).

17 h. 35 : *Excitation indirecte* (17 h. 35-18 h. 06).

Dispositif : « courant progressif ».

$R' = 220.000$ ohms. $R = 70.000 + \varphi = 90.000$ ohms.

17 h. 42-17 h. 51, 4^e série, 5 excitations (fig. 17).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Constante de temps de l'établissement (10 ⁻³ sec = σ)
40	17 h. 42	0	0
40	48	100	seuil d'excit.
40	49	70	4 σ 5
40	50	50	3 σ 2
40	17 h. 51	20	1 σ 3

Le courant est fermé pendant 1 à 2 secondes.

18 h. 10 : *Excitation directe*.

Dispositif : « courant progressif ».

$R' = 220.000$ ohms. $R = 70.000 + \varphi = 83.000$ ohms.

18 h. 10-19 h. 03 : 5^e série, 18 excitations (fig. 18).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Constante de temps de l'établissement (10 ⁻³ sec = σ)
25	18 h. 10	0	0
25	14	50	3
25	18	100	6
25	21	70	4 σ 2
25	24	80	4 σ 8
25	27	90	5 σ 4
25	30	100	6
25	33	120	7 σ 2
25	36	110	6 σ 6
25	39	100	6
25	42	120	7 σ 2
25	45	150	9
25	48	200	12
25	51	500	30

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Constante de temps de l'établissement (10 ⁻³ sec = σ)
25	54	1.000	60
25	18 h. 57	2.000	120
25	19 h. 00	5.000	300
25	19 h. 03	10.000	600

Le courant est fermé pendant 4 secondes.

19 h. 06-19 h. 24 : 16 excitations).

19 h. 25 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 11$ volts. $R_h 1,0 = 0,55$ volts. $R' = 0$. $R'' = r$
(resp. r').

	Excitation directe	Excitation indirecte
$r = 29.000$ ohms. $R_h : v =$	4,2	6,6
$r' = 10.000$ ohms. $v' =$	2,3	4,0
$q =$	1,83	1,65
$\varphi = 13.000$ ohms. 19.000 ohms.		

19 h. 30 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 11$ volts. $R_h 1,0 = 0,55$ volts. C_w en 10^{-3} mf. $C_{Rh} =$
2 mf.

	Excitation directe	Excitation indirecte
$R' = 0$.		
$R = 29.000 + \varphi = 42.000$ ohms.		48.000 ohms.

Excitation directe

$R_h 5$. $C_w 15$. $R_h 5$.

$\tau = 15 \cdot 10^{-9} \cdot 42 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 23$.

Excitation indirecte

$R_h 6,4$ $C_w 13$. $R_h 6,4$.

$\tau = 13 \cdot 10^{-9} \cdot 48 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 23$.

D. Intoxication forte

48. — Lorsque la dose de vératrine est supérieure à la « dose moyenne », la contraction vératrinique est beaucoup plus forte que dans les expériences rapportées jusqu'ici, et elle est considérablement prolongée. La secousse initiale est surmontée par l'élévation secondaire et disparaît très souvent dans la branche ascendante de la courbe, car l'effet vératrinique s'établit très rapidement. Il arrive parfois que la contraction vératrinique présente un plateau plus ou moins durable, de sorte qu'elle ressemble beaucoup à une contraction tétanique. Mais l'allongement du muscle s'effectue d'une façon très lente, et l'élévation secondaire peut durer ainsi jusqu'à deux minutes. Or, sous une excitation suffisante, l'intoxication forte est caractérisée par des réactions puissantes et durables.

Mais la stimulation par les ondes lentes, ainsi que par les courants progressifs à pente faible, a donné dans ces conditions un résultat fort intéressant, qui semble être contraire aux observations faites dans l'intoxication moyenne. A savoir que, même dans l'excitation par le nerf, j'ai obtenu au moyen d'ondes suffisamment lentes, des contractions vératriniques, auxquelles le premier sommet manque. Ce résultat est démontré par deux séries d'excitations empruntées à l'expérience (17), qui ont porté sur la grenouille, et par une série de l'expérience (31) provenant du crapaud (voir fig. 19 et 20).

Dans l'expérience (17), la grenouille fut empoisonnée par un dixième de milligramme de vératrine, et la stimulation portée sur le nerf fut effectuée par le courant constant à établissement progressif. Les graphiques de la fig. 19 font bien reconnaître que l'effet vératrinique subsiste à début lent après la disparition de la secousse initiale, ce qui est comparable aux phénomènes observés auparavant dans l'excitation directe. D'ailleurs, il faut remarquer tout spécialement, que dans ces deux séries, l'effet vératrinique diminue d'une façon considérable, au fur et à mesure que

la secousse initiale décroît. Cela prouve à nouveau que l'effet vératrinique dépend pour la plus grande partie de la secousse initiale.

L'excitation par les ondes du double condensateur a donné dans l'expérience (31) un résultat tout à fait analo-

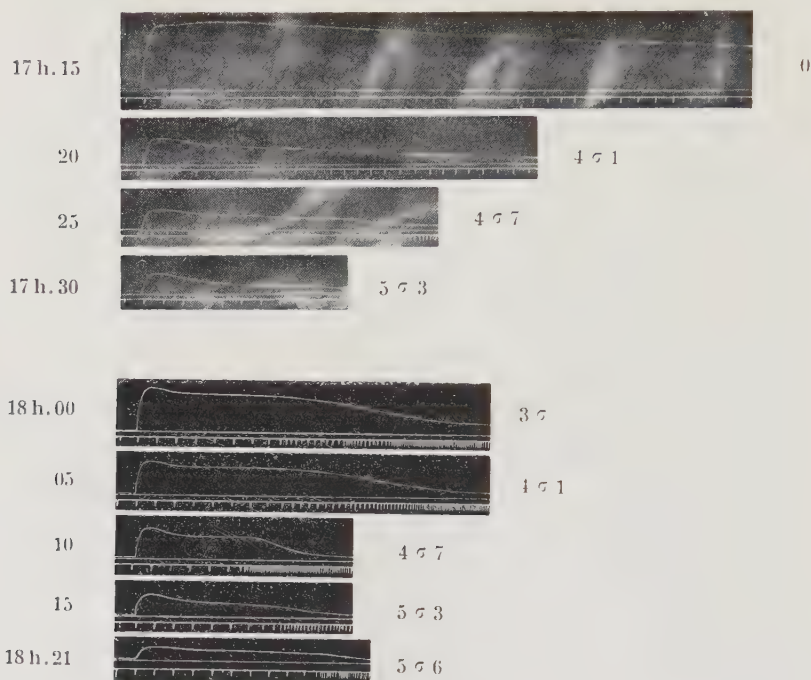


FIG. 19

Expérience (17), 1^{re} et 2^e série.
Excitation indirecte. Intoxication forte.

gue. Le gastrocnémien du crapaud, laissé « in situ » fut mouillé d'une solution de vératrine de $2 \cdot 10^{-3}$ gr./cc. Les courbes vératriniques de la fig. 20 obtenues par l'excitation indirecte et sous un voltage assez faible rendent compte de la forte intoxication du muscle. Mais l'effet vératrinique diminue beaucoup avec l'augmentation de la constante de temps, et quand l'élévation secondaire subsiste isolée avec

les ondes lentes, elle n'est alors que très peu développée et disparaît déjà avec une capacité quelque peu plus grande. Néanmoins, il est mis en évidence qu'au moyen d'ondes

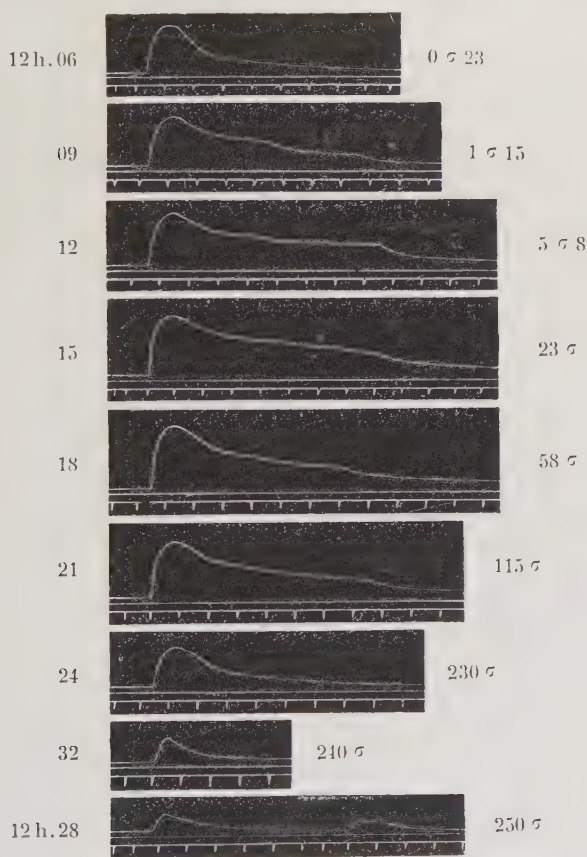


FIG. 20

Expérience (31), 1^{re} série.
Excitation indirecte. Intoxication forte.

lentes portées sur le nerf, l'on arrive à supprimer la secousse initiale, sans que la contraction secondaire fasse entièrement défaut.

Il est donc bien clair que dans l'intoxication forte l'effet

vératrinique peut être produit séparément, sans que la secousse initiale prenne naissance, même lorsque le muscle est excité par l'intermédiaire du nerf. Je suppose que ce phénomène observé dans l'intoxication forte doit être expliqué comme suit :

49. — Tout d'abord, il faut tenir compte que dans l'excitation indirecte le muscle est stimulé de toute façon par l'intermédiaire de l'influx nerveux, c'est-à-dire par l'influx nerveux lui-même qui représente toujours une excitation rapide et brève. Par conséquent, si le nerf est stimulé par une onde lente dont la pente d'établissement est légèrement supérieure à la pente limite, il ne subit qu'une excitation extrêmement faible ; en d'autres termes : étant donnée la loi du tout ou rien, il ne s'y produit d'influx nerveux que dans un très petit nombre de fibres nerveuses, ou même dans une seule fibre nerveuse, et le muscle normal ne réagit que par une faible secousse liminaire qui correspond à la contraction de très peu de fibres musculaires (*seuil d'excitation*). Mais l'on obtient dans ces conditions exclusivement des seuils rapides, pourvu que le muscle ne soit pas intoxiqué. Il s'ensuit qu'au moins dans l'excitation indirecte, la secousse liminaire d'un muscle normal est rapide dans tous les cas, soit qu'elle provienne d'une onde lente, ou qu'elle provienne d'une onde rapide.

Or, il semble qu'un influx nerveux ne produit rien autre dans le muscle qu'une simple secousse rapide, et que l'effet vératrinique n'est déclenché qu'en second lieu par un mécanisme absolument spécial de l'appareil musculaire. Ainsi les expériences effectuées dans l'excitation indirecte nous ont montré dans l'intoxication faible et dans l'intoxication moyenne qu'en fait l'élévation secondaire est limitée d'une manière étendue par la secousse initiale (voir § 46), et qu'en général les seuils d'excitation obtenus par l'intermédiaire du nerf sont simplement des secousses rapides, tout à fait comparables soit du côté des ondes rapides, soit du côté des ondes lentes. Donc, même dans l'empoisonnement par une dose moyenne de vératrine les seuils de l'excitation indirecte ne se discernent pas des seuils rapides d'un muscle non intoxiqué.

Mais l'on doit remarquer d'autre part, que dans certains cas où le degré d'intoxication paraît plus élevé, les seuils de l'excitation indirecte représentent eux-mêmes des contractions vératriniques typiques : la faible secousse rapide est immédiatement suivie d'une contraction secondaire plus ou moins marquée. En outre, les expériences antérieures font reconnaître que l'élévation secondaire est d'autant plus grande par rapport à la secousse initiale, que l'empoisonnement par la vératrine est plus fort. Or, on peut s'attendre à ce que même un tout petit seuil d'excitation, perceptible à l'œil, mais invisible sur le graphique, doit pouvoir déclencher un effet vératrinique, à condition que l'intoxication soit suffisante.

Ainsi je fus amené à penser que toute contraction vératrinique obtenue dans l'excitation indirecte est mise en activité par une secousse simple et rapide, et que, lors d'un empoisonnement trop poussé, l'effet vératrinique peut être provoqué même par la secousse élémentaire d'une seule fibre musculaire.

50. — C'est cela l'interprétation la plus simple et, me semble-t-il, la plus appropriée au phénomène précédemment décrit dans l'intoxication forte : la contraction vératrinique dépourvue de la secousse initiale, qui est suscitée par une onde lente portée sur le nerf, provienne quand même d'une secousse rapide, quoiqu'elle s'établisse d'une façon lente. Car, malgré la stimulation par une onde lente, le nerf moteur n'envoie dans le muscle que ses propres influx nerveux qui constituent une excitation rapide. Mais l'on doit admettre que cette secousse initiale rapide est tellement minime qu'elle ne peut apparaître dans le mécanogramme, et qu'ailleurs elle n'est rien autre que la simple secousse liminaire provoquée par l'onde lente en cause qui ne surpasse que peu le seuil d'excitation. Du reste, il est bien clair que dans les séries de contractions vératriniques (voir les fig. 19 et 20) la secousse initiale n'est pas encore supprimée entièrement, alors qu'avec un courant à pente d'établissement assez faible le premier sommet a déjà disparu dans la branche ascendante du tracé ; car une secousse liminaire subsiste encore avec des ondes un peu plus lentes. Mais une telle secousse liminaire est trop

faible pour être enregistrée (1) ; cependant, puisque le poison agit en dose élevée, elle est en état de mettre en mouvement un effet vératrinique assez considérable, facile à reproduire graphiquement. C'est ainsi que l'on obtient, même dans l'excitation indirecte, une contraction vératrinique à laquelle le premier sommet manque.

En outre, l'on pourrait penser que cette contraction liminaire au début lent serait un seuil d'excitation lent qui correspondrait à une excitabilité distincte et lente ; ainsi qu'il fut mis en question dans l'excitation directe (voir § 43). Cependant, il me paraît bien plus évident qu'un tel effet vératrinique dépourvu de la secousse initiale dépend uniquement d'un tout petit seuil rapide, d'autant plus qu'une augmentation peu importante de la constante de temps le fait déjà disparaître ; vu qu'elle supprime en même temps le seuil rapide. Par conséquent, *si le muscle est empoisonné par de fortes doses de vératrine, ça a tout l'apparence qu'un effet vératrinique peut être déclenché même par une faible secousse liminaire qui est rapide et simple.*

51. — Il en ressort qu'une secousse liminaire et rapide obtenue par n'importe quel procédé d'excitation doit produire un effet vératrinique, pourvu que le degré d'intoxication soit très élevé. Or dans ces conditions, l'on doit pouvoir obtenir une contraction vératrinique sans le premier sommet, en substituant l'influx nerveux par un court stimulus électrique qui tombe directement sur le muscle, et qui atteint juste le seuil d'excitation. En effet, j'ai pu constater dans l'expérience (31) que, lors d'un empoisonnement assez fort, même une onde liminaire extrêmement rapide provoque, dans l'excitation directe, une contraction vératrinique à laquelle le premier sommet fait défaut (voir fig. 21 a, b). Ainsi, l'on a absolument l'impression que l'élévation secondaire (c'est-à-dire l'effet vératrinique) apparaît au seuil, avant toute trace d'une secousse brève initiale, sous forme d'une contraction lente. Mais ce n'est pas dit que ce soit une secousse lente typique ; car une onde tellement

(1) Voir Grundig, 1928, p. 248 : « V_1 (= secousse initiale) ist gewissermassen im Hebelsystem stecken geblieben. »

brève suscite en première ligne la secousse rapide, et pour une secousse lente et élémentaire elle est d'autant moins efficace que la durée de l'onde est plus courte. Donc, je suis plutôt disposé à admettre un mécanisme complexe déclenché dans le muscle par un *seuil rapide*.

D'autre part, si la stimulation par les ondes très brèves est effectuée dans l'excitation *indirecte*, c'est moins facile d'obtenir, au seuil d'excitation une élévation secondaire isolée. Mais la figure 21 c fait voir que l'on y arrive quand

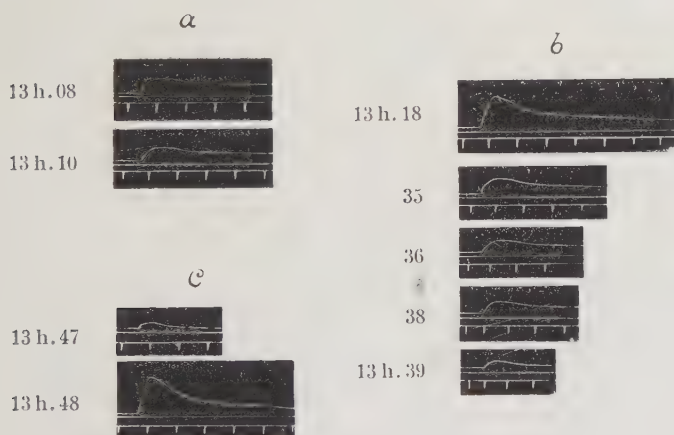


FIG. 21

Expérience (31). Intoxication forte.

- a*) Excitation directe. *b*) Excitation directe.
c) Excitation indirecte.

même. Cela confirme à nouveau que dans l'excitation directe le muscle est plus apte à produire un effet vératrinique que dans l'excitation par l'intermédiaire du nerf (voir plus haut sous « intoxication faible » § 47). D'ailleurs, Querido (1923, p. 317 et fig. 4 ; 1928, p. 63) a fait remarquer également que sur des muscles de mammifères vératrinisés les excitations liminaires et les excitations faibles, portées sur le nerf, procurent des contractions symétriques qui s'élèvent et décroissent plus lentement qu'une contraction normale, et qui sont caractérisées le mieux comme des contractions vératriniques auxquelles manque

la première partie. (Voir aussi la « contracture tonique isolée » décrite par Lhotak von Lhota (1906), § 56).

Ensuite, sous une intoxication excessivement forte, j'ai constaté que le moindre seuil rapide fait surgir une contraction vératrinique puissante d'une très longue durée. L'on ne reçoit ainsi plus de faibles secousses liminaires, ni dans l'excitation directe, ni dans l'excitation indirecte, car le muscle répond déjà au seuil d'excitation par une réaction au maximum, comme le fait le muscle cardiaque (Mostinsky 1904). Cette contraction maxima s'établit d'une façon très rapide et ressemble beaucoup à un tétanos. Elle provient, selon toute apparence, d'une secousse initiale rapide et ne peut être considérée d'aucune manière comme une contraction lente.

En résumé, il succède des données expérimentales relevées dans l'intoxication forte, que l'effet vératrinique peut être déclenché même par une secousse liminaire et rapide qui est tellement minime qu'elle n'apparaît pas dans le mécanogramme ; à condition toutefois que l'empoisonnement par la vératrine soit suffisant.

Il paraît ainsi, que tout effet vératrinique provient en dernier lieu d'une brève secousse débutante extrêmement faible.

52. — EXPÉRIENCE (17) DU 27 MARS 1929

Rana temporaria ♀, de 30 gr. Température : 17°C.

15 h. 30 : Section des nerfs lombaires.

15 h. 45 : Injection de vératrine : 1 cc. $\times 10^{-1}$ gr./cc. = 0 mgr. 1.

16 h. 00 : Préparation physiologique. Excitation indirecte : électrode au tube en verre. Charge du myographe : 10 gr. Temps en secondes.

16 h. 35 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 12$ volts. $R_h 1,0 = 0,6$ volts. $R' = 0$. $R'' = r$ (resp. r').

$r = 29.000$ ohms. $R_h : v = 4,2$

$r' = 10.000$ ohms. $v' = 2,2$

$q = 1,91$

$\varphi = 11.000$ ohms.

16 h. 50 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 12$ volts. Rh 1,0 = 0,6 volts. Cw en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. R = 29.000 + $\varphi = 40.000$ ohms.

Rh 4,0. Cw 20. Rh 4,0.

$\tau = 20 \cdot 10^{-3} \cdot 4 \cdot 10^4 \cdot 0,37 = 0 \sigma 3$.

Les seuils d'excitation représentent des contractions véritables assez fortes.

17 h. 10 : Dispositif : « courant progressif ».

$R' = 220.000$ ohms. R = 70.000 + $\varphi = 80.000$ ohms.

17 h. 15-18 h. 21, 1^{re} et 2^e série, 10 excitations (fig. 19).

Voltage V (volts)	Heure	Capacité C (10^{-3} mf)	Constante de temps d'établissement (10^{-3} sec = σ)
20	17 h. 15	0	0
20	20	70	4 σ 1
20	25	80	4 σ 7
20	17 h. 30	90	5 σ 3
20	18 h. 00	50	3
20	05	70	4 σ 1
20	10	80	4 σ 7
20	15	90	5 σ 3
20	20	100 ineffic.	
20	18 h. 21	95	5 σ 6

Le courant est fermé pendant 2 secondes.

18 h. 40 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 11$ volts. Rh 1,0 = 0,55 volts. $R' = 0$. $R'' = r$ (resp. r').

$r = 29.000$ ohms. Rh : $v = 3,7$

$r' = 10.000$ ohms. $v' = 2,0$

$q = 1,85$

$\varphi = 12.000$ ohms.

18 h. 45 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 11$ volts. Rh 1,0 = 0,55 volts. Cw en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 29.000 + \varphi = 41.000$ ohms.

Rh 3,5. *Cw* 22. *Rh* 3,4.

$\tau = 22 \cdot 10^{-9} \cdot 41 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \text{ } \sigma \text{ } 33$.

EXPÉRIENCE (31) DU 26 AVRIL 1929

Bufo vulgaris ♂, de 35 gr. Température : 22°C.

09 h. 15 : Section des nerfs lombaires.

09 h. 55 : Injection de vératrine : 1 cc. $\times 2.10^{-5}$ gr./cc. = 0 mgr. 02.

10 h. 20 : Préparation physiologique.

Electrodes : Excitation directe, fil d'argent chloruré.

Excitation indirecte, exciteur à couvercle de Lapicque.

Charge du myographe : 15 gr. Temps en secondes.

Excitation indirecte

11 h. 15 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 2$ volts. *Rh* 1,0 = 0,1 volts. $R' = 0$. $R'' = r$ (resp. r').

$r = 20.000$ ohms. *Rh* : $v = 1,5$

$r' = 10.000$ ohms. $v' = 1,0$

$q = 1,5$

$\varphi = 10.000$ ohms.

11 h. 20 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 2$ volts. *Rh* 1,0 = 0,1 volts. *Cw* en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \varphi = 30.000$ ohms.

Rh 1,5. *Cw* 60. *Rh* 1,5.

$\tau = 60 \cdot 10^{-9} \cdot 3 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \text{ } \sigma \text{ } 66$.

(11 h. 23-11 h. 32 : 10 excitations. Intoxication très faible).

11 h. 36 : Solution de vératrine, 2.10^{-5} gr./cc., versée goutte à goutte sur la surface du muscle.

(11 h. 45-12 h. 03 : 8 excitations).

12 h. 05 : Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 220.000$ ohms. $R = 70.000 + \varphi = 80.000$ ohms.

12 h. 06-12 h. 32 : 1^{re} série, 9 excitations (fig. 20).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10^{-3} mf)	Période ascendante θ (10^{-3} sec = σ)
8	12 h. 06	2	0 σ 23
8	09	10	1 σ 15
8	12	50	5 σ 8
8	15	200	23
8	18	500	58
8	21	1.000	115
8	24	2.000	230
8	27	2.500 ineffic.	
8	28	2.200	250
8	12 h. 32	2.100	240

12 h. 50 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « Simple condensateur ».

$V_0 = 2$ volts. $R_h 1,0 = 0,1$ volts. C_w en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \varphi = 30.000$ ohms.

$R_h 1,6$. $C_w 60$. $R_h 1,6$.

$\tau = 60 \cdot 10^{-9} \cdot 3 \cdot 10^4 \cdot 0,37 = 0 \sigma 66$.

Excitation directe

12 h. 57 : Mesure de la résistance φ .

Dispositif : « courant constant ».

$V_0 = 2$ volts. $R_h 1,0 = 0,1$ volts. $R' = 0$. $R'' = r$ (resp. r').

$r = 20.000$ ohms. $R_h : v = 8,5 \quad 8,1$

$r' = 10.000$ ohms. $v' = 5,2$

$q = 1,6$

$\varphi = 7.000$ ohms.

13 h. 03 : Détermination de la chronaxie.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 2$ volts. $R_h 1,0 = 0,1$ volts. C_w en 10^{-3} mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$R' = 0$. $R = 20.000 + \varphi = 27.000$ ohms.

$R_h 8,2$. $C_w 40$. $R_h 8,2$.

$\tau = 40 \cdot 10^{-9} \cdot 27 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 4$.

13 h. 08 : Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 220.000$ ohms. $R = 70.000 + \varphi = 77.000$ ohms.

2 excitations liminaires (fig. 21 a).

Voltage V (volts)	Heure —	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Période ascendante θ (10 ⁻³ sec = σ)
17	13 h. 08	10	1 σ 14
17	13 h. 10	10	1 σ 14

13 h. 15 : Dispositif : « simple condensateur ».

$$R' = 0. R = R'' + \varphi.$$

Excitation directe (fig. 21 b).

Heure —	Voltage V (volts)	Résistance R (ohms)	Capacité C (10 ⁻³ mf)	Constante de temps $\frac{R.C}{10^{-3} \text{ sec} = \sigma}$
13 h. 18	17	14.000	1	0 σ 014
35	17	7.000	1	0 σ 007
36	16	7.000	1	0 σ 007
38	13,2	7.000	1	0 σ 007
13 h. 39	12,6	7.000	1	0 σ 007

Excitation indirecte (fig. 21 c).

13 h. 47	4,2	0	1	0 σ 01
13 h. 48	4,25	0	1	0 σ 01

13 h. 50 : Détermination des chronaxies.

Dispositif : « simple condensateur ».

$V_0 = 2$ volts. $R_h 1,0 = 0,1$ volts. C_w en 10⁻³ mf. $C_{Rh} = 2$ mf.

$$R' = 0. R = 20.000 + \varphi.$$

Excitation indirecte

$R_h 1,5. C_w 62. R_h 1,5.$

$$\tau = 62 \cdot 10^{-9} \cdot 3 \cdot 10^4 \cdot 0,37 = 0 \sigma 7.$$

Excitation directe

$R_h 7,5. C_w 37. R_h 7,5.$

$$\tau = 37 \cdot 10^{-9} \cdot 27 \cdot 10^3 \cdot 0,37 = 0 \sigma 37.$$

E. Conclusions préliminaires

53. — Les données expérimentales fournies par les différents stades de l'intoxication faible, de l'intoxication moyenne et de l'intoxication forte, tendent à démontrer qu'il s'agit dans l'effet vératrinique d'un phénomène plutôt compliqué, qui ne peut être référé simplement à un mécanisme contractile lent. Il paraît même fort probable que la contraction secondaire « lente » est inséparablement liée à la secousse initiale, au moins dans l'excitation *indirecte*, et qu'un tout petit seuil rapide est encore capable de provoquer une élévation secondaire isolée, alors que l'empoisonnement est assez fort. Or, il semble, que l'effet vératrinique n'est déclenché qu'en second lieu : à savoir par l'intermédiaire d'une secousse initiale rapide. C'est donc bien un processus de contraction prolongé qui a son origine dans l'appareil musculaire lui-même.

D'autre part, les résultats obtenus dans l'excitation *directe* conduiraient plutôt à supposer qu'il existe dans le muscle vératrinisé une contractilité lente, et par conséquent une excitabilité lente et distincte. Car, dans l'intoxication moyenne, l'élévation secondaire n'est excitée séparément que par les ondes très lentes, tandis qu'elle disparaît avec les ondes rapides qui ne produisent de leur part que seulement la brève secousse initiale. Cependant, les signes caractéristiques de l'excitation sélective par le temps, au sens propre, ne furent pas retrouvés d'une façon régulière, et ils sont d'autant moins typiques, que l'empoisonnement est plus intense. Dans la majorité des cas, l'on constate que les ondes les plus efficaces ont presque la même rapidité, soit pour la secousse initiale, soit pour l'élévation secondaire ; de sorte qu'une relation étroite entre les deux phases de la contraction vératrinique paraît très suggestive. Ainsi, la conception de la coexistence de deux excitabilités distinctes et élémentaires — qui, indépendantes l'une de l'autre, doivent déterminer d'une manière respective la secousse initiale rapide d'une part et la contrac-

tion secondaire lente d'autre part — ne s'accorde que suivant une apparence superficielle avec les phénomènes observés dans l'excitation directe. Même si nous supposons que le muscle vératrinisé (et peut-être même le muscle normal) possède réellement une excitabilité et une contractilité lentes, alors ce mécanisme lent ne peut jouer dans l'effet vératrinique qu'un rôle inférieur, subordonné à un processus de contraction bien plus compliqué.

Du reste, l'on doit se rendre compte que les résultats typiques observés dans l'intoxication moyenne, ne représentent autre chose qu'un stade intermédiaire entre les modifications différentes que subit la contraction vératrinique dans l'intoxication faible et dans l'intoxication forte. Car il s'agit d'une question de degré, et non d'une différence essentielle. Ce sont là des variations d'intensité d'un même et seul mécanisme dans tous les cas, et une explication conforme à l'ensemble des phénomènes décrits, me paraît fort utile. C'est ainsi que je fus amené à admettre que, même l'élévation secondaire isolée obtenue par des ondes très lentes dans l'excitation directe, provient également d'une faible secousse initiale qui, cependant, sous une fermeture du courant tellement ralentie (Zeitreiz), serait dissociée en plusieurs secousses rapides (voir § 76).

Je présume que l'effet vératrinique est excité dans le muscle, de façon ou d'autre, par le courant d'action de la secousse initiale, hypothèse que j'exposerai en détail dans la partie théorique (§§ 71-82).

F. La forme de la contraction vératrinique

54. — Je suppose que la forme de la courbe vératrinique est un argument décisif contre les théories qui cherchent à expliquer le mécanisme de l'élévation secondaire purement et simplement par une contraction lente typique.

Les expériences précédentes ont fait reconnaître que la forme de la contraction vératrinique est susceptible de varier avec les conditions de l'empoisonnement et avec l'intensité et le caractère chronologique de l'excitation, et c'est évident que ces modifications sont dues exclusivement à la variabilité de l'élévation secondaire. Or, si la contraction secondaire est obtenue seule, l'on peut très souvent constater qu'elle s'écarte sensiblement de l'allure générale d'une secousse musculaire lente et élémentaire, et ainsi la forme de la courbe vératrinique contribue à la connaissance du mécanisme interne de l'effet vératrinique.

1. Influence du degré d'intoxication, et de l'intensité et de la durée de l'excitation sur la forme du vératrinogramme.

Déjà divers auteurs ont considéré tout spécialement la forme de la secousse vératrinique : Brunton et Cash (1883), qui examinèrent l'influence de la température sur la courbe de la vératrine, et Deelman (1917) ont surtout fait ressortir que l'élévation secondaire est extrêmement variable, alors que la secousse initiale conserve toujours la même forme. En 1883, Mendelssohn discerne le « type fusionné » de la courbe vératrinique et le « type à deux sommets », et plus tard Mostinsky (1904) et Boehm (1913) démontrent que le type à un sommet (« type simple ») est l'expression d'une intoxication plus forte, et que le type à deux sommets (« type fourchu ») est l'expression d'une intoxication plus faible. Cela s'explique ainsi que dans l'intoxication forte l'élévation secondaire est tellement puissante qu'elle sur-

monte de beaucoup la secousse initiale, et la fait disparaître dans la branche ascendante du tracé, de sorte qu'il en résulte le type de contraction à un sommet (voir Grundig 1927-28) ; en d'autres termes : à mesure que l'intoxication augmente, la contraction secondaire se produit de plus en plus tôt après l'application de l'excitation, et commence donc de plus en plus près du sommet de la secousse initiale, jusqu'à ce qu'elle ait atteint ce premier sommet, et que le type simple ait pris naissance (Mostinsky 1904, Deelman 1917, Querido 1923, p. 315 ; 1928, p. 59). Par conséquent, si un seul et même muscle est examiné d'une manière répétée dans les divers stades de l'empoisonnement, le type à deux sommets apparaît également avant et après le point culminant de l'intoxication, ce qui est d'ailleurs démontré d'une façon très nette dans la figure 2 du travail de Carvallo et Weiss (1899).

Lhotak von Lhota (1906) a proposé 5 types de courbes vératriniques ; mais la relation entre la forme de la courbe et le degré d'intoxication n'est pas très claire, et il est fort probable que la forme du vératrinogramme est déterminée en plus par l'intensité de l'excitation. Or, il a déjà été constaté par Mostinsky que, sous une intoxication donnée et constante, l'on peut varier la forme de la courbe vératrinique en modifiant la fréquence ou l'intensité de l'excitation.

55. — Bien plus tard, Querido, dans ses publications de 1923 et de 1928, où il a entrepris l'étude systématique de l'action de la vératrine sur le muscle strié, a examiné à fond la forme du vératrinogramme en fonction du degré d'intoxication d'une part, et de l'intensité d'excitation d'autre part.

Quant à l'influence de l'empoisonnement, Querido confirme les observations de Mostinsky et de Boehm, à savoir que la secousse vératrinique qui représente d'abord le type à deux sommets, passe au « type confondu », au fur et à mesure que le degré d'intoxication augmente (1923, p. 315). Pour l'ordinaire, la fusion des deux sommets est réalisée par le fait qu'avec le progrès de l'intoxication la contraction secondaire devient plus élevée, et qu'alors elle s'établit d'une façon plus rapide (Deelman). Mais Querido

a constaté en outre, que dans certains cas l'allure de l'intoxication se manifeste par un déplacement de l'élévation secondaire par rapport à la secousse initiale, de telle sorte qu'avec l'augmentation de l'empoisonnement l'élévation secondaire se rapproche du premier sommet. Ainsi, il arrive parfois que, si le degré d'intoxication s'affaiblit, la contraction secondaire s'éloigne de plus en plus de la secousse initiale, jusqu'à ce qu'elle soit entièrement séparée et ne prenne naissance, à début lent, qu'après le relâchement complet de la contraction première (1923, p. 317). En 1902, ce même résultat — signalé déjà par Brunton et Cash (1883-84) et retrouvé par Overend (1888-89) — fut observé par Ioteyko qui le considère comme un phénomène de fatigue du muscle vératrinisé (« forme extrême » de la contraction vératrinique, où la « période latente » de l'élévation secondaire est allongée d'une façon considérable, 1902, p. 249 et 263).

En somme, ces résultats observés par Querido font bien reconnaître, qu'il existe une relation plus ou moins étroite entre la forme du vératrinogramme et le degré de l'empoisonnement. L'intoxication maxima se fait remarquer par une contraction secondaire très élevée, qui succède le plus rapidement possible à la secousse initiale et surmonte le premier sommet. L'on a ainsi le « type fusionné » de la contraction vératrinique, qui est parfois de longue durée, et est bien semblable à un tétanos. (Voir dans l'intoxication forte, § 48, fig. 19 et 20). Par contre, si l'intoxication est très faible, il ne se produit qu'un second raccourcissement fort peu développé, qui se manifeste simplement par un retard dans la décontraction de la secousse initiale. A partir d'un point quelconque, la branche descendante de la secousse rapide est considérablement prolongée, et elle présente parfois une légère convexité vers le haut, mais sans que la ligne de contraction remonte à un deuxième sommet. D'autre part, dans certains cas de faible intoxication, la contraction initiale ne se discerne point d'une secousse rapide normale, et l'élévation secondaire apparaît séparément, un peu plus tard que la secousse initiale, sous forme d'une contraction lente, très faible. Or, on voit facilement, qu'entre ces formes extrêmes de la courbe vératri-

nique, qui correspondent à l'intoxication maxima d'une part, et à l'intoxication minima d'autre part, il y a de divers stades intermédiaires, où la contraction vératrinique présente le type à deux sommets. Mais le rapport entre ces deux sommets est fort variable suivant le degré de l'empoisonnement : la contraction secondaire est d'autant plus élevée, et dépasse la secousse initiale d'autant plus que l'intoxication est plus forte. Cependant, il faut remarquer que l'on peut obtenir des formes de courbes vératriniennes tout à fait semblables dans les stades d'empoisonnement les plus différents.

56. — En outre, Querido a essayé d'établir une relation entre la forme du vératrinogramme et l'intensité de l'excitation (1928, pp. 63 et suiv.). En opérant sur les muscles de mammifères, il constate que la forme de la courbe vératrinique est déterminée d'une manière remarquable par l'intensité de l'excitation : le muscle répond à des stimulations faibles peu supérieures à la valeur du seuil, par une contraction lente et durable, qui ressemble beaucoup à une contraction vératrinique à laquelle le premier sommet fait défaut. Cette contraction lente est fort analogue à la « contracture tonique pure », qui fut décrite par Lhotak von Lhota (1906) sous le type III de la courbe vératrinique, et qui apparaît seulement, lorsque l'excitation est assez faible, et que l'intoxication n'est « pas trop forte ». Elle s'accorde au fond très bien avec « l'élévation secondaire isolée » que j'ai obtenue au seuil d'excitation, *même par les ondes les plus brèves*, à condition toutefois que le degré d'intoxication fût suffisant, mais pas trop fort (voir § 52, fig. 21). Si ensuite l'on applique au muscle des excitations d'intensités croissantes, la branche ascendante de la courbe symétrique de la contraction liminaire devient de plus en plus raide, et il se développe par l'augmentation de la première partie une secousse initiale rapide. Mais la seconde partie de la contraction lente, qui ne s'accroît d'abord que peu, se transforme en élévation secondaire, et l'on obtient ainsi la contraction typique à la véatrine. Or, sous l'influence d'excitations encore plus fortes les deux phases de la contraction vératrinique s'élèvent de plus en plus. La hauteur du premier sommet et par conséquent la

rapidité de contraction de la secousse initiale augmentent d'une façon considérable, tandis que la contraction secondaire diminue sensiblement de durée, à mesure qu'elle devient plus élevée.

Ce dernier phénomène mis en évidence pour la première fois par Querido en 1928, me paraît d'ailleurs fort intéressant. En certains cas, j'ai pu le constater dans les séries d'excitations du double condensateur : lorsqu'avec l'allongement successif de la durée de l'onde la secousse initiale va en grandissant, et que par là l'effet vératrinique augmente en hauteur, alors on observe une diminution de durée de la contraction entière portant, semble-t-il, exclusivement sur l'élévation secondaire.

Il en résulte de ces observations, que l'effet vératrinique a la tendance de s'écouler plus rapidement, lorsqu'il est plus élevé, et qu'il est de durée plus longue, s'il est faible. Ce fait est en contradiction formelle avec les théories qui considèrent l'effet vératrinique comme une contraction élémentaire et lente ; car une secousse lente typique ne diminue jamais de durée, mais s'allonge au contraire, quand elle devient plus forte, c'est-à-dire elle conserve toujours à peu près la même forme, quelle que soit l'intensité de la contraction. Par contre, ces modifications tout à fait spéciales de l'élévation secondaire font plutôt penser que le mécanisme essentiel de l'effet vératrinique consiste dans un phénomène multiple.

Du reste, Querido constate qu'à partir d'une certaine intensité d'excitation (qui est proche de l'intensité d'excitation maxima du muscle non intoxiqué), la surface comprise entre la courbe et la ligne de base reste assez constante, bien que la forme de la courbe change encore, de la manière décrite, pour des stimulations plus fortes. Enfin l'on arrive à un stade où la courbe de contraction ne se modifie plus avec une augmentation encore plus grande de l'intensité d'excitation.

Mais il est démontré par les présentes recherches que la forme de la courbe vératrinique est déterminée en plus par la constante de temps de l'excitation, abstraction faite de l'influence du degré d'empoisonnement d'une part, et de l'intensité d'excitation d'autre part.

2. La contraction vératrinique à laquelle le premier sommet fait défaut (Action combinée de la vératrine et du curare)

57. — Les formes remarquables de contractions vératrini-ques auxquelles la secousse initiale fait défaut méritent également d'être observées spécialement.

En 1876, Roszbach a constaté que, sous l'action combinée de la vératrine et du curare, il se produit une secousse vératrinique dépourvue du premier sommet, et de Boer (1915), en étudiant le problème du tonus des muscles squelettiques, a retrouvé par le même procédé des courbes tout à fait semblables.

Or, c'est de nouveau Querido (1923, 1928) qui a examiné systématiquement cet effet caractéristique du curare sur l'action de la vératrine. Il constate que la vératrine et le curare ont sur le muscle strié des actions antagonistes (1), et que dans un certain stade d'interférence entre les deux poisons, l'élévation secondaire apparaît seule. Mais, pour arriver à ce résultat, il faut injecter la solution de curare après l'administration préalable de la vératrine. Si alors le muscle est excité par l'intermédiaire du nerf, la secousse initiale de la contraction vératrinique décroît et disparaît au fur et à mesure que le progrès de l'intoxication par le curare fait diminuer l'excitabilité indirecte ; de sorte que subsiste uniquement la contraction secondaire lente. Mais cette contraction lente isolée s'affaiblit également, et elle disparaît lorsque par curarisation complète toute excitabilité indirecte est supprimée ; tandis que dans l'excitation directe l'on obtient toujours la contraction typique à la vératrine. Des phénomènes bien analogues de l'action combinée de la vératrine et du curare sur le muscle strié ont été observés par Grundig (1927-28, voir § 80).

En résumé, quant à l'influence du curare sur la contraction vératrinique, il existe une remarquable différence entre

(1) Il est à noter que la vératrine, à forte dose, diminue la chronaxie du muscle, tandis que le curare la fait augmenter (Lapicque, 1912, 1926, pp. 241 et suiv.).

les effets de l'excitation indirecte et de l'excitation directe : dans l'excitation par l'intermédiaire du nerf, l'on arrive à supprimer la secousse initiale, alors que l'excitation directe produit en tout cas des courbes typiques à deux sommets.

En outre, Querido a fait remarquer que la courbe décrite par l'élévation secondaire isolée s'accorde très bien avec la forme que présente le deuxième sommet de la contraction vératrinique, lorsqu'il est entièrement séparé de la secousse initiale (1923, voir § 55).

58. — Jusqu'ici, la curarisation du muscle vératrinisé fut le seul moyen pour obtenir avec quelque garantie l'élévation secondaire séparée. Cependant, j'ai pu constater dans les présentes recherches, que l'on y réussit parfaitement, de façon régulière, à condition que le muscle soit excité directement par une onde très lente (voir § 39). Les graphiques que l'on reçoit ainsi représentent des courbes de contraction d'allure tout à fait lente, qui sont semblables aux courbes caractéristiques de l'action combinée de la vératrine et du curare. Mais les séries d'excitations effectuées soit par les ondes du double condensateur, soit par des courants constants à établissement progressif, ont mis en évidence qu'au fond cette contraction lente provient d'une secousse vératrinique typique. Car elle prend naissance à mesure que par l'augmentation successive de la constante de temps de l'excitation, la brève secousse initiale est supprimée dans le vératrinogramme ; ainsi qu'il est démontré d'une façon très claire dans les séries d'excitations dans lesquelles la contraction vératrinique apparaît comme type à deux sommets (voir les fig. 7, 8 et 9). Cette contraction particulière au début lent, à laquelle le premier sommet manque, est donc bien un effet vératrinique isolé, au sens propre.

Quant à la suppression de la secousse initiale dans la contraction vératrinique, il paraît donc exister une certaine relation entre l'influence du curare dans l'excitation indirecte d'une part, et l'inefficacité des ondes lentes dans l'excitation directe d'autre part. Cela s'explique ainsi, que dans ces deux cas le mécanisme coordonné de la secousse rapide est empêché de manière ou d'autre, mais sans que la

secousse initiale soit entièrement supprimée (1), et il me semble bien suggestif d'admettre que l'effet vératrinique est dû à la propagation dans le muscle d'un processus d'excitations successives déclenché, sous ces conditions particulières, par une secousse débutante, si même extrêmement faible. (Voir la partie théorique, §§ 71-82).

3. Formes spéciales de l'élévation secondaire

59. — C'est déjà connu depuis longtemps, que la contraction vératrinique montre parfois des oscillations plus ou moins grandes et plus ou moins fréquentes, qui se superposent à la courbe de l'élévation secondaire. Ces oscillations sont faibles et fréquentes dans les « trémulations fibrillaires » remarquées par Prévost en 1866, elles sont lentes et grandes dans les courbes vératriniques « à plusieurs sommets », décrites par Burdon Sanderson (1899) et Ioteyko (1902, p. 250). Ce dernier auteur a enregistré des ondulations lentes, souvent à caractère rythmique, qui occupent le deuxième sommet de la courbe vératrinique, et qui disparaissent vers la fin de la décontraction. En se basant sur la théorie de Bottazzi, Ioteyko suppose dans ce phénomène rythmique l'expression de la fonction automatique du sarcoplasma. De même, dans les contractions spontanées du muscle strié empoisonné par de fortes doses de vératrine (Santesson, 1902, Bottazzi, 1906, Quagliariello, 1913), Santesson et Bottazzi présument des mouvements automatiques qui rappellent également les oscillations du tonus du sarcoplasma. Des ondulations très faibles s'observent souvent dans la branche descendante du second raccourcissement, tandis que les oscillations puissantes superposées à l'élévation secondaire ne se produisent que rarement (voir les graphiques dans le travail de Lamm, 1911).

Dans tout le cours de mes expériences, je n'ai retrouvé ces formes remarquables de la contraction vératrinique que seulement à deux reprises, sur le gastrocnémien de la

(1) Il reste une secousse liminaire qui est trop faible pour être enregistrée (voir aussi § 50).

grenouille : une fois dans l'excitation indirecte (a), une autre fois dans l'excitation directe (b). Les graphiques relatifs sont reproduits dans la figure 22 (a, b). Les tracés dans lesquels l'élévation secondaire s'est nettement décomposée en un certain nombre d'oscillations d'amplitude très

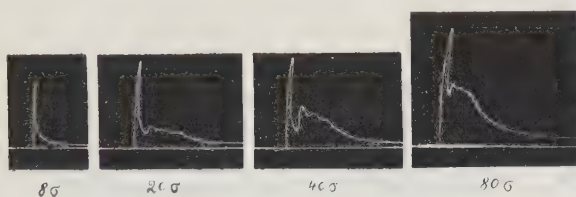


FIG. 22 a

Excitation indirecte.

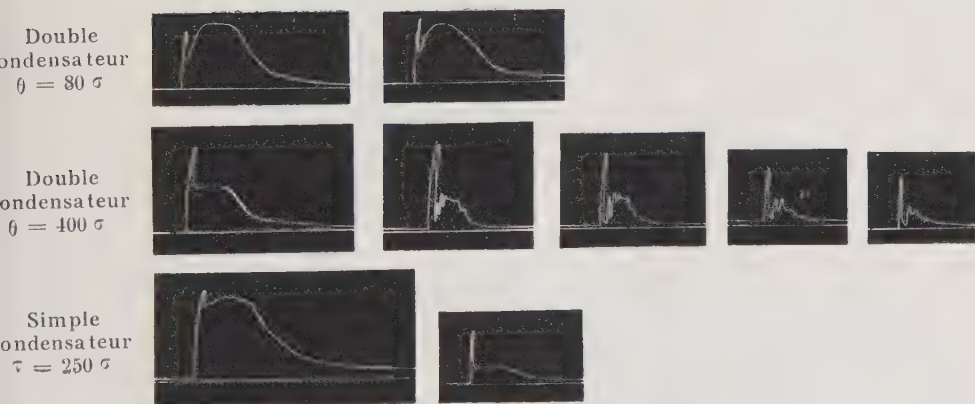


FIG. 22 b

Excitation directe.

variable, ne sont obtenus que par les ondes du double condensateur, à constante de temps assez grande et à intensité moyenne ; les ondes d'intensité supérieure ainsi que les décharges du simple condensateur ayant fourni des véritables typiques.

Or, l'on pourrait supposer que les oscillations de l'élévation secondaire correspondraient à un phénomène par-

ticulier de physiologie musculaire normale : à savoir la dissociation de la contraction totale en diverses secousses, qui a lieu, lorsqu'on donne à la variation excitante une pente très faible. Quant à la fermeture, ce phénomène est bien connu par les *Zeitschliessungen* (fermetures ralenties) de Von Kries, tandis que, pour l'ouverture, la dissociation des secousses a été relevée d'une façon très nette par Cardot et Laugier (1913), à l'aide de courants à décroissance exponentielle fortement prolongée (Laugier, 1921). — Mais je suis plutôt disposé à voir dans ces oscillations une modification de l'élévation secondaire tout à fait spéciale et fortuite, qui rend compte du mécanisme multiple de l'effet vératrinique.

D'ailleurs, au moyen d'ondes très lentes portées directement sur le muscle, j'ai observé de même des secousses d'ouverture dissociées, qui se superposent à l'élévation secondaire isolée sous la forme de contractions spontanées, et révèlent ainsi un caractère tout différent de l'aspect des oscillations envisagées.

Néanmoins, c'est toujours fort probable qu'un établissement progressif favorise en quelque sorte la mise en jeu de l'effet vératrinique, et qu'il détermine également de façon ou d'autre les oscillations de l'élévation secondaire.

60. — D'autre part, dans certains cas d'effet vératrinique considérable (excitation forte ou intoxication élevée), la forme de l'élévation secondaire se modifie d'une façon différente. La contraction secondaire passe par un stade de raccourcissement permanent d'où à un instant quelconque le muscle s'allonge rapidement. Cette décontraction brusque et instantanée, déjà observée par Buchanan (1899, p. 154 « very sudden relaxation ») et par Woebbecke (1913, « plötzliche Entsperrung »), survient donc immédiatement après un plateau plus ou moins durable, et s'effectue parfois à plusieurs reprises. Les tracés de la figure 23 rendent bien compte de ce phénomène intéressant, qui d'ailleurs est très important pour notre question. Car, précisément sous cette forme spéciale, la contraction vératrinique est fort analogue à un tétanos, et c'est bien clair qu'un tel relâchement brusque ne s'explique que par l'activité d'une substance à contractilité rapide.

En résumé, les formes extrêmement variables de la contraction vératrinique ne s'accordent en aucune manière avec une théorie qui met une contraction lente et élémentaire à la base de l'élévation secondaire. Car, même la secousse lente d'un muscle lisse représente l'allure uni-

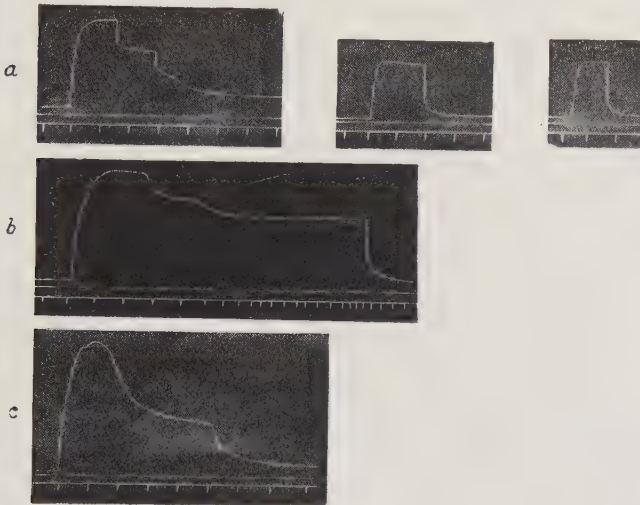


FIG. 23

forme et symétrique de la secousse musculaire typique, abstraction faite de la différence chronologique. D'après ces dernières indications sur les formes spéciales de l'élévation secondaire, c'est d'autant plus évident qu'il s'agit dans l'effet vératrinique d'un phénomène multiple plus ou moins semblable à une contraction tétanique.

TROISIÈME PARTIE

CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES

CHAPITRE V

La conception du phénomène dualiste

Discussion de la théorie de Bottazzi

61. — L'hypothèse de Gruetzner, qui émet que chaque muscle squelettique se compose de fibres rouges et lentes, et de fibres pâles et rapides, a servi de base à Biedermann et Overend pour l'explication de la contraction vératrinique, d'après laquelle la secousse initiale aurait été provoquée par les fibres blanches, et l'élévation secondaire par les fibres rouges. Cependant, cette manière de voir fut réfutée déjà en 1898 par Carvalho et Weiss, qui montrèrent, qu'aussi bien des muscles purement blancs comme aussi purement rouges, donnent la contraction typique à la vératrine. En 1922, Y. Ishikawa parvint à ce même résultat, et surtout les observations de Riesser (1921) s'expriment complètement contraires à l'avis de Overend (voir § 12).

Du reste, l'allure souvent très lente de la contraction secondaire laisserait plutôt penser à un substrat contractile de réaction beaucoup plus lente que ne sont les fibres rouges. Or, comme sans doute l'effet vératrinique peut se produire également dans un muscle qui ne comporte qu'une seule espèce de fibres, la conception de Bottazzi, d'après laquelle chaque fibre musculaire dans son sarcoplasma contient une substance à contractilité lente, analogue à la substance contractile des muscles lisses, du moins de ce côté, répondrait d'autant mieux.

Tout à fait indépendamment de ce que l'existence de

muscles mixtes au sens de Gruetzner est toujours encore discutée (Lapicque, 1929, p. 97 ; voir § 11), la conception me paraît décidément réfutée, que la contraction vératrinique soit causée par l'activité différente des fibres blanches et des fibres rouges.

Ainsi, il reste à discuter la théorie dualiste de Bottazzi. En premier lieu, l'on doit tenir rigoureusement séparé, s'il s'agit d'une part à l'existence ou à la non-existence de la contractilité du sarcoplasma, et à son importance pour la fonction musculaire en général ; ou s'il s'agit d'autre part de ce que la contractilité éventuelle du sarcoplasma intervient comme fonction essentielle dans le mécanisme de l'effet vératrinique. — Ce serait même possible que le sarcoplasma dispose d'une contractilité à lui propre ; cependant, ce n'est pas dit qu'alors cette fonction soit déterminante à la naissance de la contraction vératrinique. Car cette contractilité lente du sarcoplasma ne pourrait apparaître dans l'effet vératrinique que seulement en second lieu, et ne jouer aucun rôle signifiant, ainsi qu'on l'admettrait peut-être, d'une façon analogue, dans le tétanos. En tout cas, même prouvée la contractilité du sarcoplasma, son importance comme substrat contractile essentiel pour l'effet vératrinique pourrait quand même être contestée (Riesser, 1925, voir § 19).

Si vraiment le sarcoplasma est doué d'une contractilité particulière à lui propre, ce n'est actuellement pas encore décidé. Bien que des auteurs très réputés, comme Fulton (1926) et Lapicque (1929), déclinent par principe cette conception, elle est d'autre part sans cesse redéfinie, notamment par Bottazzi, Pereira, Fontes, Riesser (voir Bottazzi, 1926). — Dernièrement Bremer (1928), basé sur ses recherches au sujet de la « contracture neuro-musculaire », admet que le muscle squelettique des amphibiens possède un appareil contractile lent, mais laisse la question en suspens, dans quel substrat aura lieu ce mécanisme de réaction et d'excitabilité lentes.

En vue de ces interprétations tout à fait différentes, quant au mécanisme essentiel de l'appareil musculaire, la contractilité lente du sarcoplasma ne peut être considérée comme établie. C'est pourquoi il faudra tout d'abord se

demander si d'ailleurs dans la contraction vératrinique, il y a des points d'appui qui laisseraient conclure à une contractilité et une excitabilité lentes du muscle squelettique empoisonné. Alors seulement il faudra rechercher si réellement l'effet vératrinique pourrait être causé par l'activité d'une substance contractile lente, à savoir si l'élévation secondaire serait comparable à une secousse lente et élémentaire.

A. Recherche d'une excitabilité lente du muscle vératrinisé, à l'aide de l'excitation sélective par le temps.

62. — En examinant la secousse vératrinique avec les ondes du double condensateur, j'ai encore essayé, à l'aide de l'excitation sélective par le temps, de prouver l'existence dans le muscle vératrinisé, d'une excitabilité et d'une contractilité lentes. Cependant, j'ai dû constater dans l'excitation indirecte, que rien ne se laisse reconnaître d'une excitabilité lente ; car, si le muscle est excité par la voie du nerf, l'élévation secondaire dépend uniquement de la hauteur de la secousse initiale dont l'excitabilité correspond tout à fait à l'excitabilité rapide des muscles squelettiques.

Il en est tout autrement dans l'excitation directe. Ici, deux observations tendent plutôt à démontrer qu'il s'agirait quand même, dans le phénomène de la vératrine, d'excitabilité et de contractilité lentes : d'une part, l'on a parfois l'impression comme si l'augmentation de la durée d'excitation ferait accroître l'élévation secondaire, indépendamment de la secousse initiale (voir les expériences (7), fig. 7 et (8), fig. 9, § 40). — D'autre part, l'on réussit très facilement à obtenir, avec des ondes lentes, l'élévation secondaire séparément, sous forme d'une contraction lente ; car, avec ces courants à pente d'établissement très faible, la mise en jeu de la secousse rapide est empêchée et la contraction secondaire apparaît ainsi seule (voir p. ex. l'expérience (19), fig. 18).

Basé tout particulièrement sur cette dernière observation, l'on est porté à croire à une contractilité lente du muscle vératrinisé. Cependant, les signes caractéristiques d'une excitabilité lente, et indépendante de la secousse rapide, n'ont pas été retrouvés d'une façon typique et régulière. Il faut surtout remarquer que, dans les séries d'excitations du double condensateur, le maximum de l'élévation secon-

daire cadre très souvent avec le maximum de la secousse initiale, ou bien n'est écarté que peu du côté des ondes lentes (§ 43). D'autre part, si l'on obtient avec des ondes de plus en plus lentes l'élévation secondaire isolément, alors elle va déjà en diminuant et disparaît, le plus souvent, bientôt après la suppression de la secousse rapide. Or, il n'est pas possible d'indiquer, pour l'élévation secondaire, un maximum bien défini du côté des ondes lentes, ainsi qu'on devrait le prévoir pour un appareil contractile lent et indépendant. — Donc, bien que l'élévation secondaire demande pour se produire des ondes plutôt lentes, et qu'avec des ondes très lentes elle puisse même apparaître séparément, dépourvue de la secousse initiale, je considère ces observations comme trop peu démonstratives pour en conclure à une excitabilité lente et distincte. Car je suppose que ces phénomènes peuvent s'expliquer tout aussi bien autrement (voir § 68).

En récapitulant, la recherche avec l'excitation sélective par le temps n'apporte aucun argument sûr en faveur d'une excitabilité et d'une contractilité lentes du muscle squelettique empoisonné par la vératrine.

63. — Néanmoins, la différence frappante entre les résultats, observés dans l'intoxication moyenne, de l'excitation directe d'une part, et de l'excitation indirecte d'autre part, me paraît être certes de très grande importance dans l'interprétation dualiste du phénomène de la vératrine. Si l'excitation est portée sur le nerf, l'effet vératrinique est entièrement déterminé par l'intensité de la secousse initiale dont il est uniquement dépendant ; tandis que, si l'excitation tombe directement sur le muscle, l'effet vératrinique peut apparaître seul, jusqu'à un certain degré : à savoir lorsque le muscle est stimulé par des courants dont la pente d'établissement est inférieure à la « pente limite » se référant à la secousse initiale.

Mais, puisque l'élévation secondaire, de même dans l'excitation directe, provient au moins en partie de la secousse rapide débutante, c'est fort difficile à décider, jusqu'à quel point dans l'excitation directe l'effet vératrinique dépend de la secousse initiale, et jusqu'à quel degré il serait déclenché immédiatement par le courant électrique lui-

même. Or, l'effet vératrinique isolé, obtenu par les ondes lentes, étant en général considérablement plus faible qu'une élévation secondaire qui prend naissance d'une secousse initiale fortement développée, il s'ensuit que l'effet vératrinique, de même dans l'excitation directe, est ainsi causé pour la plus grande partie par le processus de contraction de la secousse initiale, ce qui d'ailleurs se comprend sans autre, vu les résultats de l'excitation indirecte.

Mais comment serait à interpréter cette différence évidente entre l'excitation directe et indirecte, dans la théorie dualiste de Bottazzi ? — Supposons qu'en fait le muscle strié posséderait encore, en dehors de son excitabilité rapide, un appareil contractile lent (sarcoplasma ?). Donc, de quelle manière faut-il se représenter que cet appareil contractile lent soit mis en activité par l'intermédiaire du nerf ? Car c'est fort peu probable qu'une telle contractilité lente du muscle réagisse à un seul influx nerveux, c'est-à-dire à une seule excitation rapide et brève qui y arrive par la voie du nerf. Par contre, l'on pourrait très bien s'imaginer que, suivant le principe de l'addition latente, l'appareil lent du muscle serait mis en action dans l'excitation indirecte par sommation d'influx nerveux, à peu près comme Bremer l'a démontré pour l'origine de la contracture neuromusculaire.

Cependant, dans l'intoxication par la vératrine, ce prétendu appareil lent n'exigerait, pour être mis en jeu, aucune sommation d'influx nerveux ; car, même si l'excitation est portée sur le nerf, l'effet vératrinique apparaît tout aussi bien avec un seul et unique choc. Mais le fait que dans l'excitation indirecte l'élévation secondaire est étroitement liée à la secousse initiale, répondrait d'autant mieux à la supposition, que l'influx nerveux ne soit pas à même d'exciter immédiatement l'appareil musculaire lent ; en d'autres termes, qu'il existerait un « hétérochronisme » entre l'excitabilité rapide du nerf, et la soi-disante excitabilité lente du muscle. On serait amené à admettre que, dans la contraction vératrinique, ce mécanisme lent du muscle ne serait activé que seulement en second lieu, à savoir par le processus de contraction de la secousse initiale ; et l'on pourrait même penser que cette substance contractile lente

serait excitée par le courant d'action de la secousse initiale, interprétation qui s'appliquerait aussi bien pour l'excitation indirecte comme aussi pour l'excitation directe. Mais dans l'excitation directe, la substance contractile lente du muscle serait encore excitable immédiatement par le courant électrique lui-même.

64. — Jusqu'ici, la théorie dualiste tiendrait plus ou moins compte des résultats observés. Néanmoins, l'on doit s'attendre à ce qu'il existe de même un hétérochronisme considérable entre le courant d'action de la secousse rapide d'une part, et la prétendue excitabilité lente du muscle d'autre part ; car cette variation électrique serait encore beaucoup trop brève pour exciter un appareil contractile aussi lent. Or, nous savons des recherches faites par Querido, que dans le muscle vératrinisé, le courant d'action de la secousse initiale est dissocié en plusieurs oscillations rapides ; et l'on pourrait tout de même penser que la mise en activité de l'appareil lent serait ainsi réalisée par une sommation d'excitations. Cependant, cette dissociation du courant d'action fait déjà ressortir d'elle-même qu'il se trouve là un mécanisme qui ne peut pas être expliqué par une simple théorie dualiste au sens de Bottazzi.

Mais l'interprétation suivant laquelle l'élévation secondaire ne serait rien autre que l'expression d'une contractilité et excitabilité lentes, devient absolument incompréhensible, lorsqu'on constate qu'avec des doses de vératrine supérieures, cet appareil contractile soi-disant lent réagit déjà à des excitations liminaires extrêmement rapides et brèves ! Et comment pouvons-nous penser à un lent appareil contractile si, dans l'intoxication très forte, le moindre seuil rapide fait surgir une contraction vératrinique maximale, de très longue durée, qui monte rapidement et ressemble tout à fait à un tétanos ? L'on devrait tout au moins, dans ce cas, établir une hypothèse très peu vraisemblable : à savoir que cette excitabilité lente provoquée par la vératrine, avec le progrès de l'intoxication augmente énormément en vitesse, et se transforme ainsi en excitabilité rapide, ce que Kodera et von Brucke retiennent avoir démontré par la mesure de la chronaxie (voir § 27).

B. Recherche d'une excitabilité lente du muscle vératrinisé, par la détermination des seuils pour les ondes du double condensateur.

65. — Afin de retrouver peut-être par une autre voie une excitabilité lente du muscle vératrinisé, j'ai encore essayé, dans l'excitation directe, de déterminer les seuils d'excitation pour les ondes du double condensateur. Car il doit être prévu que le voltage liminaire qui se réfère aux ondes du double condensateur, présente un minimum pour une certaine durée de la période d'établissement, conformément aux indications des §§ 25 et 37 (voir Lapique, 1926, p. 130-131) ; et la position de ce minimum sur l'axe des temps (abscisse) est en étroite relation avec le facteur chronologique de l'excitabilité (chronaxie) : le minimum étant différé d'autant plus du côté des ondes lentes que l'excitabilité est plus lente. Si donc, sous l'influence de la vératrine, le muscle squelettique, en dehors de son excitabilité rapide habituelle, dispose encore d'une excitabilité lente, alors l'on devrait s'attendre à ce qu'à ces deux excitabilités différentes, répondent aussi deux minima distincts qui, dans l'échelle des temps, tombent sur des valeurs différentes. D'une part, l'on devrait obtenir pour la secousse initiale rapide, un minimum du côté des ondes rapides, et d'autre part pour l'élévation secondaire lente un minimum du côté des ondes lentes.

Mais les expériences (12) et (10) montrent qu'un tel résultat typique n'est pas à relever. Pour l'excitation directe, j'ai employé dans ces recherches, comme électrode active, un fil d'argent chloruré, appuyé légèrement à la surface du muscle et formant la cathode ; car l'excitation directe est d'autant plus précise comme seuil qu'elle est plus ponctuelle. Une lame d'argent mise dans la bouche et chlorurée de même a servi comme d'usage, d'anode diffuse. La grenouille fut empoisonnée par une dose moyenne de vératrine.

EXPÉRIENCE (12) DU 22 MARS 1929. FIG. 24

Rana esculenta ♂, de 30 gr.

Injection de la vératrine: 2 cc. $\times 10^{-5}$ gr./cc. = 0 mgr. 02.

Excitation directe : Résistance $\rho = 10.000$ ohms.

Chronaxie $\tau = 0 \sigma 37$.

Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 70.000$ ohms. $R = 19.000 + \rho = 29.000$ ohms.

Capacité C (10^{-3} mf)	Période ascendante θ (10^{-3} sec = σ)	Voltage liminaire V (volts)	Seuil —
—	—	—	—
50	2	2,1	rapide
100	4	1,95	rapide
200	8	1,8	rapide
300	12	1,9	rapide
500	20	2,0	rapide
700	28	2,3	rapide
1.000	40	2,8	(?)
2.000	80	3,4 (?)	lent
5.000	200	3,7 (?)	lent
10.000	400	4,9 (?)	lent

Les valeurs seuils sont représentées en graphique dans la figure 24. J'ai porté en abscisse le logarithme décimal de la constante de temps des ondes du double condensateur, indiquée par la durée de la période ascendante exprimée en σ .

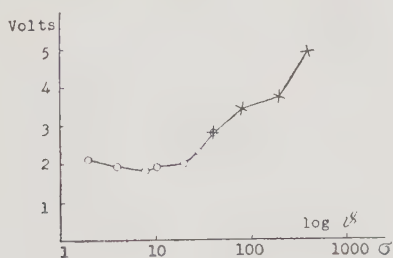


FIG. 24

Courbe des voltages liminaires pour les ondes
du double condensateur.

Muscle vératrinisé. Excitation directe.

—○— = seuils rapides.

—×— = seuils lents.

L'ordonnée contient en échelle arithmétique le potentiel de charge du condensateur (en volts). Pour m'en tenir à un tout petit seuil, j'ai observé directement la déformation locale de la surface du muscle au voisinage immédiat de l'électrode active. J'ai ainsi obtenu, au contact direct du fil d'argent soit avec les ondes rapides, une petite secousse rapide ; soit avec les ondes lentes, une rétraction lente circonscrite dans la surface du muscle. Dans le graphique de la figure 24, ces seuils rapides sont indiqués par de petits cercles, les seuils lents par des croix. Mais, tandis que les seuils rapides peuvent être déterminés assez exactement, l'on n'arrive pas à obtenir de même pour les seuils lents des valeurs aussi nettes. C'est pourquoi l'on ne peut pas indiquer du côté des ondes lentes un second minimum bien déterminé. L'on pourrait tout au plus dire, qu'avec les constantes de temps très élevées, la courbe des voltages liminaires monte d'une façon moins raide que l'on devrait s'y attendre pour la secousse rapide ordinaire.

66. — En effet, qu'il existe bien là une modification dans l'allure de la courbe vis-à-vis de la courbe typique du double condensateur, cela est démontré par :

L'EXPÉRIENCE (10) DU 21 MARS 1929. FIG. 25

Rana esculenta ♂, de 28 gr.

Injection de vératrine : 1 cc. $\times 10^{-4}$ gr./cc. = 0 mgr. 1.

Excitation directe : Résistance $\rho = 15.000$ ohms,

Chronaxie $\tau = 0 \text{ } \sigma \text{ } 34$.

Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 70.000$ ohms. $R = 19.000 + \rho = 34.000$ ohms.

Capacité C (10^{-3} mf)	Période ascendante θ (10^{-3} sec = σ)	Voltage liminaire V (volts)	
		« pet't seuil »	« grand seuil »
50	2,1	3,35 rapide	4,3
100	4,2	2,3 rapide	3,8
200	8,4	2,25 rapide	3,8
500	21	1,1 rapide	4,6
1.000	42	1,15 lent	6
2.000	84	1,3 lent	9,3
5.000	210	1,45 lent	13
10.000	420	1,85 lent	15,5

Dans cette expérience, j'ai pu constater distinctement deux seuils d'excitation tout à fait différents (voir fig. 25) :

D'une part, il en résulta de l'observation d'un « tout petit seuil », près de la cathode, une courbe (a) qui, avec les grandes constantes de temps, ne monte que très lentement, mais autrement correspond entièrement à la courbe de l'expérience (12) ; vu qu'avec les ondes rapides les seuils sont rapides, et qu'ils sont lents avec les ondes lentes. Pour ces tout petits seuils, c'était de même très difficile d'obtenir, notamment avec les ondes lentes, des valeurs, si ce n'est même que plus ou moins nettes ; et ainsi, la décomposition de la courbe en deux minima distinctement séparés n'est également pas possible.

D'autre part, avec des courants d'intensité un peu plus élevée, l'on voit apparaître encore un deuxième seuil, qui donne l'impression d'une secousse rapide plus marquée, comprenant un plus grand nombre de fibres musculaires, et qui serait presque en état de déplacer un levier indicateur. Ce « grand seuil » est souvent suivi d'une lente contraction secondaire plus ou moins prononcée, mais commence toujours par une brève secousse débilitante, et le voltage liminaire correspondant se laisse déterminer très exactement. La courbe ainsi obtenue (b) révèle une allure tout à fait régulière et symétrique. Elle ne représente rien autre que la courbe typique se référant à la secousse rapide initiale ; c'est la courbe des voltages liminaires relatifs aux ondes du double condensateur, qui correspond à l'excitabilité rapide et ordinaire du muscle, et s'obtient de même d'une façon complètement analogue dans

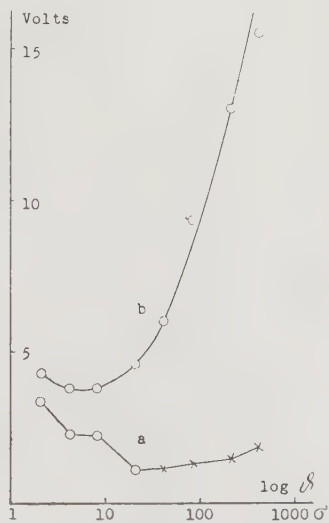


FIG. 25

Courbe des voltages liminaires pour les ondes du double condensateur. Muscle vérritrinisé. Excitation directe.

a = « petits seuils ».

b = « grands seuils ».

l'excitation indirecte de la préparation neuromusculaire non intoxiquée (voir l'expérience (43), fig. 26, courbe *c*). Il n'y a, du reste, aucun doute que ces « grands seuils » doivent être attribués moins à l'excitation directe des fibres musculaires elles-mêmes que plutôt à l'excitation du muscle par l'entremise des filets nerveux qui se trouvent disséminés dans la masse musculaire.

Ces observations font bien reconnaître qu'au muscle vératrinisé la courbe des voltages liminaires ne s'écarte de l'allure typique que seulement alors, si la moindre déformation de la surface du muscle, localisée directement à la cathode, est choisie comme seuil. Bien que l'on obtienne ainsi des seuils rapides du côté des ondes rapides, et des seuils lents du côté des ondes lentes, il n'est cependant pas possible de distinguer dans ces courbes deux minima séparés, correspondant au seuil rapide d'une part, et au seuil lent d'autre part. Mais l'on s'attendrait sans autre à une telle décomposition de la courbe en deux minima distincts, si réellement se présenteraient dans le muscle vératrinisé deux excitabilités différentes par la rapidité ; pourvu que les voltages liminaires respectifs soient à peu près du même ordre de grandeur. Or, il en résulte de ces expériences qu'une limite précise entre les seuils « rapides » et les seuils « lents » ne peut être déterminée, ni quant à la continuité de la courbe, ni non plus quant à la rapidité de la secousse liminaire ; de façon que l'on n'a pas du tout l'impression, comme s'il s'agissait là de deux seuils d'excitation différents par nature. Finalement, de ces courbes atypiques des « petits seuils » nous ne pouvons en conclure qu'un seul fait : c'est-à-dire que pour ces tout petits seuils près de la cathode, les ondes lentes sont à peine moins efficaces que les ondes rapides ; mais que ces tout petits seuils, qui sont rapides du côté des ondes brèves, avec l'augmentation de la constante de temps, passent peu à peu à des seuils lents.

67. — Cependant, j'ai pu relever que ces « tout petits seuils » s'observent de même sur le muscle non intoxiqué. A titre de comparaison, des recherches effectuées sur le muscle normal ont fait ressortir que les courbes des volta-

ges liminaires obtenues dans l'excitation directe s'écartent de l'allure typique d'une manière tout à fait analogue, même si toute intoxication par la vératrine est exclue. En voici un exemple dans

L'EXPÉRIENCE (43) DU 6 JUIN 1929, FIG. 26

Rana esculenta ♂, de 25 gr.

Excitation directe : Résistance de la préparation physiologique $\varphi = 10.000$ ohms,
Chronaxie $\tau = 0 \sigma 16$.

Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 70.000$ ohms. $R = 19.000 + \varphi = 29.000$ ohms.

Capacité C (10^{-3} mf)	Période ascendante θ (10^{-3} sec = σ)	Voltage liminaire V (volts)	
		« petit seuil »	« grand seuil »
2	0 σ 08		17,1
5	0 σ 2		12,9
10	0 σ 4		11,4
20	0 σ 8		10,7
50	2		10,5
70	2 σ 8		10,6
100	4		10,8
150	6	11,3	11,4
200	8	10,9	12,1
500	20	8,4	16,2
700	28	7,4	18
1.000	40	6,3	
2.000	80	(?) 6	dissocié
4.000	160	(?) 7	dissocié

Chronaxie $\tau = 0 \sigma 11$.

Excitation indirecte : Chronaxie = 0 σ 14.

Dispositif : « double condensateur ».

$R' = 70.000$ ohms. $R = 23.000$ ohms. (Le nerf est placé en dérivation sur 3.000 ohms.).

Capacité C (10 ⁻³ mf)	Période ascendante θ (10 ⁻³ sec = σ)	Voltage liminaire V (volts)	
1	0 σ 04		12,4
2	0 σ 07	9,2	8,8
5	0 σ 18	6,5	6,1
10	0 σ 35	5,5	5,1
20	0 σ 7	5,0	4,7
50	1 σ 75	4,9	4,5
70	2 σ 4	5,0	4,5
100	3 σ 5	5,1	4,8
200	7	5,6	
500	17 σ 5	7,2	6,3
700	24	7,9	
1.000	35	9,0	8,6
2.000	70	12,9	

Chronaxie $\tau = 0 \sigma 16$.

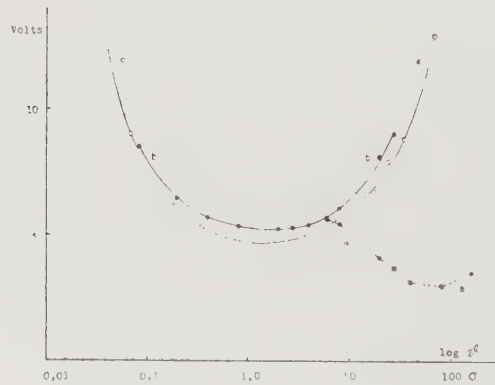


FIG. 26

Courbe des voltages liminaires pour les ondes du double condensateur. Muscle normal.

Excitation directe : —●—
 ————— a = « petits seuils ».
 - - - - - b = « grands seuils ».

Excitation indirecte : —○—

(Dans l'excitation directe les valeurs des voltages sont réduites de leur moitié).

Comme le graphique de la figure 26 le fait voir, la courbe des voltages liminaires relative à l'excitation directe (*b*, en trait plein), se partage du côté des ondes lentes en deux branches, dont l'une ascendante en est la continuation directe. Cette courbe (*bb*) montre la même allure typique comme aussi la courbe *c* obtenue dans l'excitation du nerf ; elle se compose de « grands seuils », et est absolument comparable à la courbe *b* de la figure précédente (fig. 25). Par contre, la branche descendante (*a*, en pointillé) indique pour les ondes plus lentes l'apparition d'un nouveau seuil localisé directement à l'électrode active, et qui, sans doute, doit être comparé aux « petits seuils » représentés dans les figures 24 et 25 par la courbe *a*.

Ce n'est toutefois pas ici l'endroit d'examiner de plus près ces conditions particulières de l'excitation musculaire directe, où il s'agit sans doute de l'effet cathodique du courant continu. Ce qui a uniquement intérêt pour notre question actuelle, c'est le fait que même au muscle non intoxiqué l'on peut obtenir dans l'excitation directe des tout petits seuils localisés au contact immédiat de l'électrode active, et dont les voltages liminaires correspondants, au moins du côté des ondes lentes, forment une courbe atypique qui est même inférieure au minimum de la courbe typique des « grands seuils ».

Par conséquent, si dans l'empoisonnement par la vératrine nous retrouvons ces tout petits seuils du côté des ondes lentes avec des voltages relativement faibles, ce n'est certainement pas à attribuer à une action spéciale de la vératrine ; car au muscle normal nous rencontrons les mêmes « petits seuils » avec des voltages tout aussi faibles. Donc, si nous considérons ces courbes atypiques des tout petits seuils, observées dans l'excitation directe du muscle vératrinisé, comme l'expression d'une excitabilité lente, il nous faudrait alors accepter cette excitabilité lente, de même pour le muscle normal.

Cependant, il faut remarquer tout spécialement que ces « petits seuils » du muscle normal sont rapides, même s'ils sont provoqués par les ondes lentes. Or, dans ce dernier cas, l'on peut observer quelquefois que ces seuils rapides ne débutent qu'avec un minime retard seulement après le

commencement de la décharge du double condensateur, et que ces seuils d'excitation sont parfois dissociés en plusieurs secousses rapides ; en d'autres termes : pour ces ondes lentes, à pente d'établissement très faible, le temps perdu des secousses liminaires est sensiblement plus grand que pour les ondes rapides. Mais une telle augmentation de la période latente réalisée par ces « fermetures ralenties » me paraît très importante, et je suppose qu'il s'agit, pour ces petits seuils du côté des ondes lentes, non pas d'une simple excitation unique, mais plutôt du phénomène de la « dissociation des secousses », phénomène qui est à la base des « Zeitreize » de Von Kries, et dont l'explication a été donnée par Lapique (voir Laugier, 1921, p. 59 ; §§ 59 et 76). D'après ces indications, il est d'autant plus vraisemblable que toutes ces observations particulières de l'excitation directe peuvent être ramenées à l'excitabilité rapide et ordinaire du muscle normal, et que la courbe atypique des tout petits seuils ne repose en aucune manière sur une excitabilité lente. Ce serait du reste très possible qu'une telle dissociation de secousses rapides pourrait déclencher, au seuil d'excitation, un tout petit effet vératrinique qui alors s'imposerait comme un seuil lent (§ 65). Pour l'instant, ce n'est toutefois pas à résoudre ; mais, d'autre part, je ne vois pas bien que cette détermination des seuils d'excitation puisse nous donner quelques points d'appui pour l'existence d'une excitabilité et contractilité lentes, ni dans le muscle normal, ni dans le muscle vératrinisé.

68. — Pourtant, cela me paraît être de très grand intérêt quant à la critique d'une théorie dualiste, à savoir : que dans l'excitation directe, même du muscle normal, et sous des conditions particulièrement favorables, une telle distinction peut être faite entre un tout petit seuil localisé à la cathode d'une part, et une secousse liminaire plus prononcée d'autre part ; et que l'on obtient ainsi deux courbes de voltages liminaires, d'allure tout à fait différente. De cette façon, il sera d'autant plus compréhensible que des ondes très lentes, portées directement sur le muscle, produisent dans l'empoisonnement par la véatrine l'élévation

secondaire isolément. N'est-il pas fort suggestif d'admettre que cette contraction vératrinique à laquelle le premier sommet fait entièrement défaut, et qui apparaît dans l'excitation directe avec les ondes très lentes, provienne immédiatement de ces tout petits seuils localisés directement à l'électrode active ? et que la secousse initiale ne se manifeste alors dans le mécanogramme que seulement, quand le voltage a augmenté de façon à surpasser les valeurs de la courbe *b* ? (voir § 76, fig. 27). Car j'ai déjà fait remarquer que la rétraction lente de la surface du muscle au contact direct de la cathode, qui fait impression d'un seuil lent du côté des ondes lentes, n'est probablement rien autre qu'un tout petit effet vératrinique. Mais, au fur et à mesure que pour ces ondes lentes l'intensité d'excitation augmente, ce petit effet vératrinique s'accroît sensiblement, et arrive ainsi à être enregistré isolément, jusqu'à ce que le voltage ait atteint la courbe *b*. En admettant que ces « seuils lents » du muscle vératrinisé sont dus à une dissociation de secousses rapides, l'on s'aperçoit d'autant mieux que même l'effet vératrinique isolé auquel la secousse initiale manque complètement, provient également d'une secousse rapide (voir § 51). Si ensuite le voltage surpasse la courbe *b*, la secousse initiale apparaît dans le mécanogramme ; et à mesure qu'elle augmente en hauteur, l'effet vératrinique devient de plus en plus grand. Car il est démontré par l'excitation indirecte que l'élévation secondaire est déterminée pour la plus grande partie par la hauteur de la secousse initiale (§ 46).

Ces considérations expliqueraient encore pourquoi dans l'excitation indirecte l'élévation secondaire est entièrement liée à la secousse initiale. Car dans l'excitation du nerf, l'on n'obtient que seulement et toujours les « grands seuils » de la courbe *c*, qui (comme aussi les secousses liminaires de la courbe *b*) se manifestent déjà dans le mécanogramme avec une augmentation du voltage relativement faible. Mais si l'intoxication par la vératrine est très élevée, le moindre seuil d'excitation peut déclencher un effet vératrinique, et ainsi l'on obtient l'élévation secondaire séparément, de même dans l'excitation indirecte (voir les expériences (17) et (31), au § 52).

Récapitulant, il doit être constaté que ni à l'aide de l'excitation sélective par le temps, comme non plus par la détermination des voltages liminaires, une excitabilité et contractilité lentes du muscle vératrinisé ne peuvent être démontrées. Pour en finir, nous y revenons toujours à voir dans l'effet vératrinique un phénomène qui est causé par une simple secousse rapide, sans que nous ayons besoin de l'hypothèse d'un appareil contractile lent.

C. L'élévation secondaire de la contraction vératrinique est-elle comparable à une secousse lente ?

69. — Quoique ce soit donc *a priori* très peu probable, que l'effet vératrinique repose dans son mécanisme principal sur l'activité d'un appareil contractile lent, je voudrais quand même poser la question, si éventuellement l'élévation secondaire pourrait être comparée à une secousse lente et élémentaire. Cependant, à plusieurs reprises déjà, j'ai fait relever que, dans la plupart des cas, la forme du deuxième sommet de la courbe vératrinique s'écarte considérablement de la forme typique de la secousse musculaire simple et élémentaire. Par conséquent, ce serait plutôt intéressant de chercher, dans quel mode en somme l'effet vératrinique isolé se distingue dans sa forme d'une simple secousse élémentaire et lente.

A la fin du chapitre précédent (§§ 54-56), la forme de la secousse vératrinique, ainsi que ses modifications sous diverses conditions (degré d'intoxication, intensité et durée de l'excitation) ont été examinées plus en détail. Comme il s'agit là exclusivement de modifications de l'élévation secondaire, ce sera bien de faire ressortir encore une fois les points les plus importants. D'abord, c'est précisément la variabilité dans l'allure de l'élévation secondaire, qui ne concorde absolument pas avec les propriétés d'un processus de contraction simple et unique. C'est seulement dans un petit nombre de cas que l'effet vératrinique isolé représente une courbe plus ou moins symétrique (voir par exemple l'expérience (19), fig. 18) ; en général, la branche descendante du tracé est tantôt plus douce, mais tantôt aussi plus raide vis-à-vis de la branche ascendante, et quelquefois il se forme un plateau assez durable (voir fig. 23). D'autre part, la tendance de l'effet vératrinique de s'écouler, dans certaines limites, d'autant plus rapidement qu'il est plus élevé (voir § 56), est également incompatible avec

la conception d'une secousse simple et élémentaire. De même, les secousses fibrillaires et les oscillations lentes qui apparaissent de temps à autre dans l'élévation secondaire (§ 59) ne peuvent être expliquées non plus par une contractilité lente typique.

Mais un argument absolument décisif contre l'idée, que l'effet vératrinique ne serait rien autre qu'une simple secousse lente, repose à mon avis dans le fait que, parfois, au milieu d'une élévation secondaire apparaît une décontraction rapide et instantanée (voir § 60). Il n'y a certainement aucun doute, qu'une telle décontraction rapide ne peut être provoquée que seulement par un mécanisme de contractilité et d'excitabilité rapides ; car c'est la fonction naturelle d'un appareil contractile lent, qu'après un raccourcissement lent il ne reprend sa position première qu'aussi seulement d'une façon lente. Par contre, si pour la plus grande partie de l'élévation secondaire, le relâchement peut avoir lieu instantanément, il faut donc admettre que tout au moins cette partie principale du processus de contraction consiste dans l'activité d'un substrat contractile rapide. Mais assez souvent cette décontraction brusque et instantanée survient immédiatement dans un plateau plus ou moins prolongé, et ainsi l'analogie à un tétanos devient fort suggestive. Or, n'est-il pas très près de rechercher en tout premier lieu dans l'effet vératrinique un phénomène semblable au tétanos ? En tout cas, l'élévation secondaire, en sa forme et ses propriétés, se distingue tellement d'une simple secousse lente et élémentaire que l'hypothèse doit être abandonnée, qu'il s'agisse essentiellement dans l'effet vératrinique de la fonction d'un appareil contractile lent.

70. — Ces considérations théoriques relatives à la conception dualiste du mécanisme vératrinique se laissent ainsi résumer, que dans le muscle squelettique intoxiqué par la vératrine, aucune contractilité et excitabilité lentes ne peuvent être prouvées, comme aussi l'élévation secondaire ne peut être égalée à une secousse lente et élémentaire. Mais ainsi la contraction vératrinique perd en importance comme appui pour la théorie de Bottazzi. Si toutefois la conception de la contractilité lente du sarcoplasma devait quand

même se maintenir, alors le mécanisme essentiel de l'action de la vératrine devrait en tout cas être cherché en dehors d'un tel phénomène. L'avis de Bottazzi, que le deuxième sommet de la secousse vératrinique est une simple contraction lente du sarcoplasma, se trouve ainsi réfuté à nouveau.

Néanmoins, comme déjà énoncé au début de ce chapitre, ces observations faites au muscle véatrinisé ne permettent nullement de réfuter en général l'existence de la contractilité du sarcoplasma. Ce n'est vraiment pas exclu que le muscle squelettique dispose réellement, comme Bremer l'admet, d'un appareil contractile lent. Mais je prétends qu'alors cette contractilité lente du muscle ne serait activée dans l'effet véatrinique que seulement en second lieu, par un mécanisme principal tétanique (sommation d'excitations) et qu'elle n'y jouerait aucun autre rôle que celui qui lui reviendrait dans le tétanos ordinaire. Cette façon de voir se présente d'ailleurs complètement contraire à l'avis de Gasser (1930, p. 77), qui présume dans la contraction véatrinique un phénomène continu auquel un mécanisme tétanique ne pourrait seulement s'adjoindre qu'en second lieu.

D'un tout autre point de vue, Ishikawa a aussi fait remarquer qu'il faut discerner dans la contraction véatrinique en dehors du phénomène tétanique (« Veratrin-contraction, excitation tonus »), encore un deuxième processus différent qui ne se propage pas et qui devient d'autant plus prononcé que l'intoxication est plus élevée (« Veratrin-contraction, resting tonus »).

Pour ce qui concerne le mécanisme *essentiel* de la contraction véatrinique, je suis enclin quant à moi, à admettre un phénomène multiple plus ou moins analogue à un tétanos. Maintenant, je vais chercher à exposer cette conception dans le chapitre suivant.

CHAPITRE VI

Essai d'une nouvelle théorie

A. Résumé des données expérimentales

71. — A plusieurs reprises, j'ai déduit des résultats expérimentaux (§§ 39-60), les conclusions suivantes relatives au mécanisme essentiel de l'effet vératrinique :

INTOXICATION MOYENNE. — *Excitation directe* : 1) L'on obtient avec une onde suffisamment lente une contraction vératrinique à laquelle le premier sommet fait défaut (§ 39).

2) L'effet vératrinique dépend, pour la majeure partie, de la secousse initiale (§ 40).

3) L'effet vératrinique est un phénomène assez complexe qui ne répond pas à une simple loi d'excitabilité (§ 41).

4) L'élévation secondaire isolée s'écarte sensiblement de l'allure générale d'une secousse musculaire typique (§ 43).

5) Lorsque l'effet vératrinique subsiste au début lent avec les ondes lentes, il est alors, le plus souvent, réduit en hauteur d'une façon considérable (§ 42).

1^{re} conclusion : D'une part, l'effet vératrinique peut être excité directement par une onde lente. D'autre part, l'effet vératrinique provient en grande partie du processus de contraction de la secousse initiale.

Excitation indirecte : 6) Lorsque la stimulation est portée sur le nerf, l'effet vératrinique est invariablement lié à la secousse initiale, et dépend uniquement de la hauteur de cette secousse initiale (§ 46).

2° conclusion : L'effet vératrinique dont le mécanisme essentiel consiste dans un phénomène assez compliqué, est déclenché seulement dans le muscle lui-même, et ne résulte qu'en second lieu du processus de contraction de la secousse initiale.

INTOXICATION FAIBLE. — 7) Une secousse simple et rapide fournie par l'excitation directe, est plus apte à déclencher l'effet vératrinique qu'une secousse simple de la même hauteur obtenue dans l'excitation indirecte (§ 47).

3° conclusion : Les ondes électriques envoyées directement dans le muscle représentent un excitant bien plus approprié au phénomène vératrinique que les influx nerveux qui tombent sur le muscle par la voie du nerf.

INTOXICATION FORTE. — 8) Si le muscle est empoisonné par de fortes doses de vératrine, un effet vératrinique peu considérable, dépourvu de la secousse initiale, peut être déclenché par une faible secousse liminaire qui est rapide et simple, et qui même n'apparaît pas dans le mécanogramme (§ 50).

9) Sous une intoxication excessivement forte, le moindre seuil rapide fait surgir une contraction vératrinique puissante et durable qui est fort analogue à un tétanos (§ 51).

4° conclusion : Tout effet vératrinique provient en dernier lieu d'une brève secousse débutante, même extrêmement faible.

LA FORME DU VÉRATRINOGRAMME. — 10) L'effet vératrinique a la tendance de s'écouler plus rapidement, lorsqu'il est plus élevé, et est de durée plus longue, s'il est faible (§ 56).

CONCLUSIONS PRÉLIMINAIRES. — Il paraît que l'effet vératrinique est excité dans le muscle, de façon ou d'autre, par le courant d'action de la secousse initiale (§ 53).

L'effet vératrinique est dû à la propagation dans le muscle d'un processus d'excitations successives déclenché par une secousse rapide (§ 58).

Donc, il s'agit dans l'effet vératrinique d'un phénomène multiple plus ou moins semblable à une contraction tétanique.

B. Le tétanos vératrinique

72. — La conception du « tétanos vératrinique » me paraît d'autant plus justifié, que depuis les travaux fondamentaux de Koelliker (1856), et de Von Bezold et Hirt (1866), toute une série d'auteurs ont accepté cette manière de voir, en se basant sur la constatation des phénomènes les plus différents (voir §§ 20-22) :

Schenck (1895) : conduction de l'excitation dans le muscle.

Buchanan et Burdon Sanderson (1899) : effets mécaniques.

Von Frey et Lamm (1911-12), Verzar et Felter (1914) : phénomènes chimiques.

Hoffmann (1912), Querido (1928), Grundig (1928) : phénomènes électromoteurs.

Hartree et Hill (1922) : production de chaleur.

Ishikawa (1924) : propagation de l'excitation dans le muscle. « Rhythm-making ability. »

Querido (1923, 1928) : forme du vératrinogramme, période réfractaire, skiagramme.

Mais, comme Schenck, Von Frey et Querido l'ont déjà fait ressortir, ce tétanos vératrinique doit être un tétanos désordonné, caractérisé par la succession irrégulière des contractions élémentaires. Or, pour donner une explication conforme à l'ensemble des phénomènes décrits, je propose en tout premier lieu la conception suivante de l'action du muscle strié sous l'influence de la vératrine :

Le mécanisme essentiel de l'effet vératrinique consiste dans la propagation de l'excitation d'une fibre à une autre au moyen du courant d'action. — Donc, dans la contraction vératrinique, le muscle est excité par son propre courant d'action.

1. La propagation de l'excitation dans le muscle vératrinisé

73. — C'est déjà connu depuis les expériences classiques de Matteucci (1842) sur la « contraction secondaire induite », que le courant d'action d'un muscle peut produire des effets excitateurs, en agissant sur le nerf comme une onde électrique. Mais ces effets ne se manifestent que dans les conditions spéciales de l'expérience et n'ont pas lieu en physiologie normale, quoique dans le muscle les fibres musculaires et les fibres nerveuses soient étroitement mêlées les unes aux autres. Car, l'on doit admettre que le muscle, ainsi que le nerf, dispose en état normal d'une faculté d'inhibition interne, qui empêche le courant d'action et par là l'excitation, de se transmettre d'une fibre à une autre.

Cette fonction inhibitrice consiste probablement dans une séparation, au point de vue électrique, des fibres musculaires et des fibres nerveuses ; mais on doit s'attendre à ce qu'un tel isolement existe de même entre les fibres d'une seule espèce : chaque fibre, soit musculaire, soit nerveuse, se trouve isolée des fibres environnantes (voir De Boer, 1925, p. 219).

Or, je présume que, dans l'empoisonnement par la vératrine, cette fonction inhibitrice est supprimée, de telle sorte que le courant d'action d'une fibre musculaire mise en activité, atteint et excite les fibres contiguës qui sont en repos. Puis, de ces fibres activées, l'excitation se transmet d'une façon analogue à des fibres voisines qui sont justement en repos, et ainsi de suite ce processus de stimulations successives se propage dans la substance musculaire. Du reste, l'on doit tenir compte que l'excitation peut également se transmettre à des fibres qui ont déjà été mises en jeu auparavant, de telle sorte qu'une même fibre musculaire serait excitée à plusieurs reprises.

Mais ce phénomène ne continue pas indéfiniment ; il ne dure qu'un certain temps, et s'affaiblit d'une manière plus ou moins rapide. Je suppose que le mécanisme par lequel la propagation de l'excitation est limitée, consiste du moins

en partie dans le fait déjà constaté par Von Bezold et Hirt (1866), Mendelssohn (1883) et Marfori (1891) (voir § 37), qu'après une contraction vératrinique l'action typique du poison est momentanément réprimée. En d'autres termes, au fur et à mesure que les excitations successives se propagent dans le muscle, et provoquent ainsi l'activité d'un grand nombre de fibres musculaires, l'efficacité de la vératrine s'épuise de plus en plus, de telle ou autre façon (1) ; et à mesure que par là, la fonction inhibitrice du muscle non intoxiqué se rétablit passagèrement, la transmission de l'excitation d'une fibre à une autre devient de plus en plus difficile, et les excitations se perdent ainsi dans le muscle. Or, l'effet vératrinique étant épuisé, le muscle reste encore un certain temps dans un stade de « période réfractaire relative », où il ne regagne que peu à peu « l'état vératrinique », c'est-à-dire la fonction de produire à nouveau la contraction typique à la vératrine (« réaction subnormale », voir Querido, 1928, p. 74).

En somme, cette théorie, dans sa forme la plus simple, énonce que dans l'empoisonnement par la vératrine, l'état d'excitation d'une fibre musculaire se transmet à une fibre musculaire voisine par l'intermédiaire du courant d'action.

Or j'ai pu constater, postérieurement, qu'une conception tout à fait semblable a été proposée par Santesson (1903), pour expliquer le mécanisme des contractions tétaniques qui se produisent dans l'empoisonnement par la glycérine. Mais, quant au phénomène de la vératrine, Santesson se met complètement de l'avis de Bottazzi, en tenant rigoureusement séparé la contraction vératrinique, comme contraction lente du sarcoplasma, de la « contraction à la glycérine », qui serait un tétanos ; et en 1925, ce même auteur, en examinant le rôle du courant d'action dans le muscle, ne s'explique pas en détail sur le mécanisme de ce « tétanos à la glycérine ». D'autre part, De Boer (1915, p. 298), en admettant que la vératrine agit également sur

(1) L'on pourrait s'imaginer que l'action de la vératrine deviendrait empêchée passagèrement par la production d'acide lactique lors de la contraction (Lamm, 1911) ; car Von Frey (1912) a fait relever que l'acidification du milieu diminue l'action de la vératrine, tandis que l'alcalinisation la favorise.

le nerf, suppose de même une transmission d'excitations entre les fibres motrices et les fibres autonomes, toutefois sans s'y arrêter davantage.

74. — La conception de la transmission d'excitations entre fibres musculaires permet une première appréciation du mécanisme multiple de l'effet vératrinique, et l'analyse de divers phénomènes observés paraît dès maintenant possible et parfois même facile.

**a) L'effet vératrinique prend son origine
dans le processus de contraction de la secousse initiale**

L'effet vératrinique provient en grande partie du processus de contraction de la secousse initiale (1^{re} conclusion, § 71). Le fait est évident. Car, plus sont nombreuses les fibres excitées à la fois lors de la secousse initiale, plus grand doit être le nombre des fibres voisines auxquelles l'excitation peut se transmettre ; en d'autres termes, la possibilité pour l'excitation de se propager dans le muscle est d'autant plus grande que la secousse initiale est plus forte. Or, la grandeur de l'élévation secondaire dépend pour la majeure partie de la hauteur de la secousse initiale.

Mais dans l'excitation indirecte, l'effet vératrinique dépend uniquement de la secousse initiale et cela nous explique ainsi d'autant mieux, que l'effet vératrinique est déclenché seulement dans le muscle lui-même, ne provenant qu'en second lieu du processus de contraction de la secousse initiale (2^e conclusion, § 71).

Cependant, l'on voit bien que le nombre des fibres musculaires excitées au premier instant, ne peut être l'unique facteur déterminant la propagation de l'effet vératrinique. Au contraire, puisque j'ai admis que l'excitation se propage par l'intermédiaire des fibres inactives, c'est donc bien nécessaire qu'il y ait encore des fibres qui sont en repos au voisinage immédiat des fibres excitées.

Par conséquent, si dans une secousse initiale très forte, la plupart des fibres musculaires sont mises en activité à la fois, il ne reste que bien peu de fibres inactives, et il s'ensuit que la propagation de l'excitation doit être moins importante. Je suppose qu'un tel mécanisme est à la base

du phénomène déjà constaté par Querido (voir § 56), à savoir que l'effet vératrinique est de durée plus courte, lorsque la secousse initiale est plus élevée, et qu'il est de durée plus longue, si la secousse initiale n'est que faible. Or il paraît qu'en général, dans un stade moyen de l'intoxication, l'effet vératrinique a la tendance de s'écouler d'autant plus rapidement, et par là de se perdre d'autant plus tôt, que le nombre des fibres mises en jeu dès le premier instant, est plus grand. L'on devrait donc s'attendre à ce que l'excitation maximale, qui comprend l'activité simultanée de l'ensemble des fibres musculaires, ne produira qu'une seule secousse simple dépourvue de tout effet vératrinique. Mais tel n'est pas le cas (voir Querido, 1928, p. 66), et je présume que la propagation de l'excitation s'effectue encore aussi, sans l'entremise de fibres inactives, d'une façon un peu différente : soit que l'excitation se transmette de même à des fibres qui sont en activité, soit qu'une seule et même fibre musculaire à la suite d'une stimulation unique s'excite elle-même d'une manière réitérative (voir ci-dessous au § 78).

**b) L'excitation directe est plus efficace
que l'excitation indirecte**

75. — D'autre part, si nous admettons que la transmission de l'excitation dépend en tout premier lieu de la présence de fibres qui sont en repos, c'est fort clair que les conditions pour la propagation sont des plus favorables, lorsque les fibres excitées et les fibres inactives sont associées pêle-mêle les unes aux autres, c'est-à-dire quand les fibres excitées initialement sont réparties dans le muscle autant que possible. Donc, plus l'excitation du muscle lors de la secousse initiale est diffuse, d'autant plus l'effet vératrinique sera fort et durable.

Par un raisonnement facile, on peut se rendre compte que l'excitation directe représente une excitation plus ou moins diffuse, tandis que l'excitation par l'intermédiaire du nerf s'effectue par groupes de fibres rapprochées entre elles. Car le nombre des fibres musculaires est considérablement plus grand (jusqu'à 50 fois, Bors, 1926) que le nombre des fibres nerveuses qui y sont inhérentes, de sorte

qu'une seule fibre nerveuse est munie de tout un faisceau compact de fibres musculaires. Une telle « grappe neuromusculaire » serait ainsi l'élément constitutif de l'excitation indirecte, tout aussi bien que la seule fibre musculaire est l'élément contractile dans l'excitation directe (Lapicque, 1929, pp. 64 et suiv.). D'ailleurs, la section du muscle étant presque cent fois plus grande que celle du nerf, la diffusion du courant prend évidemment plus d'importance dans l'excitation directe que dans l'excitation indirecte.

Or, étant donné deux secousses simples de même hauteur (même nombre global de fibres mises en activité), l'une dans l'excitation directe et l'autre dans l'excitation indirecte, les fibres compétentes seront disposées dans le muscle, dans l'un et l'autre cas, d'une manière tout à fait différente : à savoir que, dans l'excitation par l'intermédiaire du nerf les fibres actives sont groupées par une ou plusieurs grappes neuromusculaires, tandis que dans l'excitation directe, on a affaire au même nombre de fibres excitées, mais qui sont plutôt répandues, selon la grandeur et la position de l'électrode différenciée, parmi des fibres inactives. Je suppose qu'en cas d'empoisonnement par la vératrine, la propagation de l'excitation trouvera ainsi une surface interne sensiblement plus grande dans l'excitation directe que dans l'excitation indirecte, et l'effet vératrinique se produira donc bien plus facilement si le courant excitateur est envoyé directement dans le muscle (3^e conclusion, § 71).

En outre, ce serait même possible que la transmission de l'excitation a lieu de préférence entre les fibres d'une même grappe neuro-musculaire, et qu'elle serait moins facile entre différentes grappes qui se touchent (1). Or, on voit bien que, dans ce cas, les conditions de propagation seraient *a priori* moins favorables pour l'excitation indirecte. Mais dans l'excitation directe les lignes de courant électrique qui divergent dans le muscle ne se bornent point

(1) Du reste, De Boer (1925) a pu constater qu'aucune propagation de l'effet vératrinique existe, dans un même et seul muscle (gastrocnémien), entre les domaines de fibres appartenant à des racines spinales différentes.

aux grappes neuro-musculaires circonscrites ; elles attaquent les fibres musculaires suivant la densité locale du courant, et suivant l'angle sous lequel ce courant aborde les fibres. Ainsi, un certain nombre de grappes neuro-musculaires dont seulement une ou plusieurs fibres sont excitées lors de la secousse initiale, peuvent aussi, avec facilité, participer entièrement à l'effet vératrinique. Donc, le nombre total des fibres mises en activité dans la secousse initiale étant donné, les grappes neuro-musculaires qui entrent en jeu dans l'effet vératrinique, seront plus nombreuses dans l'excitation directe que dans l'excitation indirecte ; et supposé que dans l'intoxication faible, la transmission de l'excitation ne subsiste que seulement entre les fibres d'une même grappe neuro-musculaire, l'effet vératrinique se produira encore dans l'excitation directe, alors qu'il a déjà disparu dans l'excitation par la voie du nerf (voir § 47).

Mais il y a encore un autre moyen qui, d'une façon plus simple, expliquerait peut-être pourquoi l'excitation directe est plus efficace que l'excitation indirecte, en ce qui concerne la mise en jeu de la contraction vératrinique : c'est le phénomène de l'effet cathodique. Car il faut admettre que la propagation de l'excitation d'une fibre musculaire à une autre doit se produire d'autant plus facilement, si les fibres musculaires se trouvent lors de la secousse initiale dans l'état d'hyper-excitabilité du catélectrotonus. Et ainsi serait fournie de même une explication satisfaisante à ce que dans l'excitation directe l'effet vératrinique est déterminé non seulement par la hauteur de la secousse initiale, mais encore par la durée de passage du courant exciteur (voir § 40).

**c) La contraction vératrinique à laquelle
le premier sommet fait défaut**

76. — Mais comment peut-on, avec la théorie de la transmission d'excitations, expliquer la contraction vératrinique à laquelle le premier sommet manque ?

Voyons d'abord cet effet vératrinique isolé que l'on obtient d'une façon très régulière, avec les ondes lentes dans l'excitation directe. N'existe-t-il pas une concordance parfaite et frappante entre ces élévations secondaires iso-

lées d'une part, qui subsistent avec les ondes lentes après la disparition de la secousse initiale, et les « tout petits seuils d'excitation » localisés à la cathode d'autre part, que j'ai observés dans l'excitation directe, même sur le muscle normal, et qui subsistent également du côté des ondes lentes, après la disparition du « grand seuil » ? (voir au chapitre précédent les expériences (10) et (43), § 66, fig. 25 et 26). Le schéma ci-contre (fig. 27) qui se réfère aux figures 25 et 26, donne une idée très nette de cette relation supposée entre les séries d'excitations du double condensateur, et les courbes des seuils d'excitation correspondants. Avec

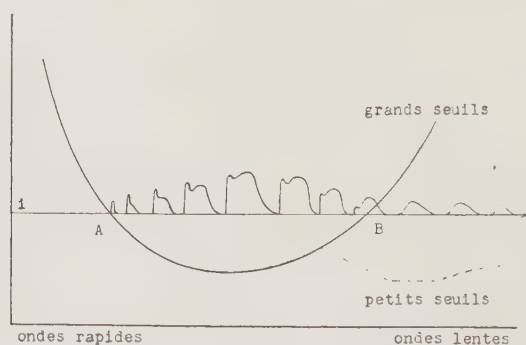


FIG. 27

Relation entre la série d'excitations du double condensateur et les seuils d'excitation correspondants (schéma).

les ondes d'intensité maxima i , l'on aura de A à B les contractions typiques à la vératrine, tandis qu'à partir de B la secousse initiale a disparu, et l'élévation secondaire apparaît seule. Or, je ne vois aucun doute que ces effets vératriniques isolés, excités directement par les ondes lentes, sont déterminés par les « tout petits seuils » qui prennent naissance près de la cathode.

Mais, ainsi qu'il fut mis en évidence au chapitre précédent (§ 67), ces tout petits seuils ne peuvent être considérés comme l'expression d'une excitabilité lente, et font plutôt penser au phénomène de la dissociation des secousses. Car la période d'établissement d'une onde très lente repré-

sente une fermeture ralentie (« Zeitreiz »), pour laquelle Hoffmann (1910) et Ishimori (1912) ont démontré, à l'aide du courant d'action, que la réaction du muscle est dissociée en plusieurs secousses rapides. Je suppose que dans l'excitation directe la dissociation des secousses apparaît déjà avec les ondes d'intensité assez faible, et l'on voit bien que, dans l'empoisonnement par la vératrine, la propagation de l'effet vératrinique serait ainsi favorisée d'une manière tout à fait spéciale. Car la mise en jeu successive de diverses secousses qui, probablement, sont fournies par des fibres musculaires différentes, offre des conditions les plus favorables pour la transmission de l'excitation à des fibres voisines.

Or, la propagation de l'excitation dans le muscle vératrinisé prend d'autant plus d'importance que l'intoxication est plus forte, de telle façon qu'à un stade d'empoisonnement assez élevé, elle a déjà lieu à la suite d'une seule secousse liminaire. Dans ces conditions, l'on obtient donc, au seuil d'excitation, un effet vératrinique pur, dépourvu de la secousse initiale, même avec une stimulation brève et instantanée (voir les expériences (17) et (31), § 52).

D'ailleurs, c'est précisément par ces élévations secondaires isolées que la propagation de l'excitation dans l'effet vératrinique est démontrée d'une manière évidente ; à savoir que le nombre des fibres qui participent à un tel effet vératrinique pur, doit être considérablement plus grand que les quelques fibres musculaires qui ont été excitées au premier instant, et c'est ainsi que l'établissement plus ou moins retardé de l'effet vératrinique isolé, rend compte de la facilité et de la rapidité avec laquelle les excitations se transmettent. Mais la propagation de l'excitation se fait remarquer tout spécialement, lorsque sous une intoxication très forte, le moindre seuil rapide déclenche, presque instantanément, une contraction vératrinique maxima de longue durée (§ 51).

En somme, la théorie de la transmission d'excitations entre fibres musculaires admet que tout effet vératrinique prend son origine dans le processus d'excitation d'une secousse simple et rapide (4^e conclusion, § 71), et explique par là, de quelle manière l'effet vératrinique isolé est excité

en apparence « directement » (c'est-à-dire sans l'intermédiaire d'une secousse initiale enregistrable) par une onde lente (1^{re} conclusion, § 71).

**d) La transmission de l'excitation à des fibres nerveuses
Décontraction instantanée**

77. — Jusqu'ici, j'ai admis comme sous-entendu que la propagation de l'excitation dans le phénomène vératrinique n'a lieu que de fibres musculaires à d'autres fibres musculaires qui y sont contiguës. Un tel mécanisme purement musculaire serait en somme parfaitement suffisant pour la mise en jeu de l'effet vératrinique, car il est démontré que la contraction typique à la vératrine se produit de même dans un muscle complètement curarisé. Donc, l'activité de fibres nerveuses ne serait absolument pas nécessaire à la propagation de l'effet vératrinique.

Néanmoins, l'on pourrait s'imaginer, et rien ne s'oppose à ce que dans certaines conditions l'excitation se transmet également aux filets nerveux qui se trouvent disséminés parmi les fibres musculaires. Ainsi je suppose que dans le cours d'un effet vératrinique, une fibre nerveuse entourée de substance musculaire pourrait être excitée, d'une manière réitérative, par les courants d'action des fibres musculaires environnantes qui sont en activité. Mais l'excitation réitérée d'une fibre nerveuse, ou même d'un rameau entier de plusieurs fibres nerveuses, produira un véritable tétanos des grappes neuro-musculaires correspondantes, tétanos qui déclenche à son tour de nouveaux effets vératriniques, de telle façon que ces fibres nerveuses subsistent dans un état de stimulations répétées. Il en résulte une contraction tétanique permanente, qui se manifeste dans le vératrinogramme par un plateau plus ou moins durable (fig. 23).

Par suite de ce mécanisme d'excitations successives, le muscle reste contracté pendant un temps assez long sur la même hauteur ; mais, lorsque l'excitation du rameau nerveux est momentanément réprimée, de telle ou autre façon, alors un certain nombre de grappes neuro-musculaires sont mises hors d'action à la fois, ce qui s'exprime dans le mécanogramme par une décontraction brusque et instan-

tanée (voir § 60, fig. 23). Du reste, on voit facilement que ce phénomène peut aussi avoir lieu à plusieurs reprises, comme les tracés de la fig. 23 l'indiquent.

Par un raisonnement analogue, l'on pourrait également se rendre compte des différentes « formes spéciales » de courbes vératriniques, et notamment des oscillations lentes de l'élévation secondaire (fig. 22).

2. La fonction réitérée d'une seule et même fibre musculaire

78. — Au premier abord, je croyais pouvoir expliquer le mécanisme de la contraction vératrinique purement et simplement par la propagation de l'excitation par l'intermédiaire des fibres inactives, en supposant que les courants d'action, quant aux fibres qui sont excitées en même temps, tombent dans la période réfractaire.

Qu'il existe en fait une transmission d'excitation à des fibres qui sont en repos, cela me paraît d'ailleurs fort bien démontré par les résultats observés dans l'intoxication forte : à savoir qu'en cas d'intoxication suffisante, une stimulation rapide et brève, au seuil d'excitation, est capable de produire une contraction vératrinique considérable, parfois même maximale et de très longue durée. Or, j'ai admis par analogie, que la propagation de l'excitation joue un rôle des plus importants, de même dans l'intoxication moyenne, ce qui a donné une explication satisfaisante à divers phénomènes observés (§§ 74-77).

Cependant, cette conception se heurte encore à une difficulté déjà mentionnée auparavant (§ 74, sub *a*), que l'effet vératrinique prend également naissance, lorsque la stimulation initiale est maxima, et par là les courants d'action ne trouveraient donc aucune fibre inactive. C'est ainsi que je fus amené à supposer : soit que l'excitation se transmette de même à des fibres qui sont en activité ; ou bien qu'une seule fibre musculaire, à la suite d'une stimulation unique, subisse une série d'excitations successives.

Mais cette dernière façon de voir me semble assez suggestive, et prend d'autant plus d'importance, dès que Pratt

(1926) a fait relever que dans l'empoisonnement par la vératrine, même la fibre musculaire individuelle fonctionnellement isolée peut répondre par une contraction vératrinique typique. Or, je serais disposé à admettre que, en dehors de la propagation de l'excitation d'une fibre à une autre, il s'agirait encore, dans l'effet vératrinique, d'une réitération du processus d'excitation dans une seule et même fibre; à savoir qu'une seule fibre musculaire intoxiquée par la vératrine et soumise à un seul et unique choc se contracterait non pas une seule fois, mais plusieurs fois, et que ces contractions répétées se superposeraient de façon qu'il en résulte un tétanos de la fibre élémentaire.

Une telle conception, qui énonce que l'effet vératrinique repose sur le fait que chaque fibre musculaire donne une série de contractions successives, est acceptée surtout par Querido (1928); et d'autre part Ishikawa (1924) fait remarquer également que la fibre musculaire, ainsi que la fibre nerveuse, possède une fonction de rythmicité que l'auteur désigne « Rhythm-making ability », et qui serait augmentée considérablement sous l'influence de la vératrine.

Cependant, ce mécanisme réitératif d'une seule fibre musculaire manque complètement d'explication satisfaisante. L'on pourrait s'imaginer que sous l'action de la vératrine la période réfractaire de la fibre musculaire serait raccourcie par rapport à la durée de la variation électrique (1), de telle sorte que chaque fibre individuelle pourrait être excitée, d'une manière réitérative, par l'intermédiaire d'un phénomène électrique quelconque qui accompagne son fonctionnement. Mais Santesson ayant étudié les effets excitateurs du courant d'action dans l'empoisonnement par la glycérine, ne pense pas que la diminution de la période réfractaire puisse jouer un tel rôle déterminant; car le courant d'action dépasserait en tout cas, même dans le muscle normal, la durée de la période réfractaire, et l'excitation réitérée par l'intermédiaire du courant d'action serait plutôt due à une exaltation considérable de l'excitabilité de la fibre

(1) Ce raccourcissement de la période réfractaire serait d'ailleurs tout à fait analogue à l'accélération des phénomènes d'excitabilité musculaire dans l'empoisonnement par la vératrine : diminution de la chronaxie et de la période latente (voir § 28).

musculaire (1925, p. 271). Du reste, il faut tenir compte que la durée de la période réfractaire est sans doute invariablement liée à la durée du courant d'action (Schellong et Schütz 1928 ; voir Asher 1931, p. 635), et que, d'autre part, les valeurs de la « période réfractaire absolue » déterminées par Querido (1928, p. 72), et qui sont beaucoup plus grandes pour le muscle vératrinisé que pour le muscle normal, ne sont que l'expression de la fonction réitérée de l'appareil fibrillaire, et ne contribuent en aucune manière à la connaissance de la véritable période réfractaire absolue de la fibre musculaire intoxiquée par la vératrine !

Finalement, je tiendrais à soulever la question, si peut-être la propagation de l'excitation aurait lieu aussi dans une et même fibre musculaire, entre les quelques fibrilles (sarcostyles), ce qui expliquerait plus facilement le phénomène observé par Pratt, explication qui serait cependant complètement problématique.

79. — *En résumé*, ces considérations théoriques qui cherchent à expliquer la contraction vératrinique, soit par la propagation de l'excitation entre fibres différentes, soit par la réitération de l'excitation dans une seule et même fibre, tendent à démontrer qu'il s'agit en fait d'un phénomène tétanique, et la conception du « tétanos vératrinique » paraît ainsi tout à fait convenable. Mais l'effet vératrinique doit être un tétanos « désordonné », et je fus amené à supposer que les deux mécanismes, la propagation d'une part et la réitération d'autre part, consistent dans la stimulation du muscle par des phénomènes électriques qui accompagnent la contraction musculaire ; à savoir que d'une part les courants d'action des fibres mises en jeu excitent des fibres inactives (propagation), tandis que d'autre part une seule et même fibre musculaire serait excitée et réexcitée, à plusieurs reprises, par une variation électrique quelconque, liée à son fonctionnement (réitération).

Or, je présume que dans l'un et l'autre cas c'est le seul et même mécanisme qui soit à la base de l'excitation par l'intermédiaire des phénomènes électriques, et je serais disposé à admettre que ce mécanisme est dû à une modification profonde de l'excitabilité de la fibre musculaire. Sous l'influence de la vératrine, l'excitabilité de la fibre muscu-

laire serait exaltée (Mostinsky, Lapique, Querido, voir § 28), et l'intensité de son courant d'action augmentée (voir Querido, 1928, p. 84), de telle façon que la fibre musculaire réagit aussi bien aux courants d'action des fibres voisines, comme aussi à une variation électrique quelconque, qui accompagne sa propre contraction.

Cependant, j'ai eu l'impression que dans les stades moyens de l'empoisonnement le phénomène de propagation prend évidemment plus d'importance que le processus de réitération, et je suppose que dans ces conditions, c'est en tout premier lieu la transmission de l'excitation à des fibres inactives qui détermine la forme et la durée de la contraction vératrinique.

D'autre part, Ishikawa (1924) et ses collaborateurs, et plus tard Ghirardi (1929), ayant étudié le phénomène de la vératrine par la méthode des « deux portions », ont aussi pu constater que l'effet vératrinique se propage dans la substance musculaire. Soit que la stimulation initiale tombe sur la portion intoxiquée, ou qu'elle soit portée sur la partie intacte du muscle, toujours est-il que la contraction typique à la vératrine apparaît non seulement dans la portion intoxiquée, mais encore dans la portion intacte (« Retrogression of excitation », Ishikawa, l. c. p. 79). D'après Ishikawa, cette propagation de l'excitation dans le muscle véatrinisé serait d'ailleurs l'unique argument qui puisse avec sûreté prouver la nature tétanique de la contraction à la vératrine.

C. Mécanisme de l'action combinée de la vératrine et du curare

80. — A cette occasion, la théorie de la propagation de l'excitation dans le muscle vératrinisé m'engage finalement d'étudier de plus près ce phénomène singulier de l'action combinée de la vératrine et du curare ; car je crois que pour la première fois une simple et convenable explication serait ainsi possible pour ce fait intéressant.

Déjà, en 1876, Rossbach a signalé que des muscles intoxiqués tant par la vératrine que par le curare peuvent donner des contractions vératriniques auxquelles la secousse initiale manque. Cependant, il n'y a que seulement quelques années que ce phénomène fut examiné plus en détail (Querido, Grundig, voir § 57). Il a été démontré, d'une part, que ces courbes vératriniques atypiques ne peuvent être obtenues que dans l'excitation indirecte, tandis que dans l'excitation directe se produisent toujours des contractions typiques à la vératrine ; et, d'autre part, que le premier sommet décroît et disparaît du vératrinogramme, justement alors que sous l'influence du curare sur le muscle déjà précédemment vératrinisé l'excitabilité indirecte diminue progressivement (Querido, 1923, 1928). Donc, dans la curarisation du muscle vératrinisé, c'est tout d'abord la secousse initiale qui disparaît ; et puis suit un stade où l'élévation secondaire subsiste seule. Si ensuite l'intoxication par le curare augmente encore plus, bientôt alors l'élévation secondaire ainsi isolée disparaîtra aussi, et le muscle restera complètement inexcitable par la voie du nerf.

D'une façon analogue, Russo (1926) a constaté, dans l'excitation directe, que dans la courbe vératrinique d'un muscle curarisé le premier sommet est considérablement plus bas par rapport à l'élévation secondaire que dans le vératrinogramme d'un muscle non curarisé ; ce qui indique à nouveau que sous l'action du curare, c'est en tout premier lieu la secousse initiale qui est restreinte.

D'autre part, Grundig (1927-28), qui est d'avis que l'ef-

fet vératrinique est toujours déclenché à la suite d'une seule excitation précédente (Lamm 1911-12), trouve confirmée cette façon de voir aussi quand il s'agit de l'action combinée de la vératrine et du curare. Même dans les élévations secondaires apparemment isolées d'un muscle empoisonné par la vératrine et suffisamment curarisé, l'auteur reconnaît, très souvent déjà dans le mécanogramme, mais régulièrement dans l'électrogramme, une secousse initiale très petite, qui se distingue nettement du tétanos vératrinique qui suit. Il paraît ainsi d'autant plus justifié d'admettre que cette élévation secondaire isolée, au début lent, serait en tout cas mise en mouvement par une secousse liminaire extrêmement faible.

Or, j'ai pu démontrer dans les présentes recherches, que l'on réussit très facilement d'obtenir, de même, séparément l'élévation secondaire d'une manière tout à fait différente : à savoir, si l'on excite directement par des ondes très lentes un muscle qui est véatrinisé, mais non pas curarisé. L'on obtient ainsi, d'une façon très régulière et reproductible, des véatrinogrammes sans le premier sommet, qui ressemblent beaucoup à ceux qui, dans la curarisation du muscle véatrinisé, ont été enregistrés par Querido et Grundig dans l'excitation indirecte.

Basé sur ces données expérimentales, ainsi que sur les observations de Grundig, je suppose que ces effets véatriniques isolés — qui prennent naissance soit en l'absence du curare, dans l'excitation directe par des ondes très lentes, soit sous l'influence du curare, dans l'excitation par l'intermédiaire du nerf — proviennent également de faibles secousses débutantes, qui cependant sont souvent tellement minimales, qu'elles restent arrêtées pour ainsi dire dans le levier indicateur. Cette interprétation trouve là-dedans un appui ultérieur, que dans l'empoisonnement par la vératrine suffisamment fort, mais non pas trop fort, même des stimulations très rapides et brèves, au seuil d'excitation, déclenchent des effets véatriniques isolés, au début lent (voir les §§ 50 et 51).

Donc, pendant que dans l'intoxication forte chaque seuil d'excitation peut produire une élévation secondaire isolée (§ 51), n'en sont toutefois capables dans l'intoxication

moyenne que seulement certaines excitations déterminées : c'est-à-dire d'un côté l'excitation directe par des ondes très lentes, d'un autre côté l'excitation indirecte dans l'empoisonnement par le curare. Si nous admettons que le mécanisme essentiel de l'effet vératrinique repose sur la transmission d'excitations simples et rapides d'une fibre musculaire à l'autre, cette action spéciale des ondes lentes s'explique le plus simplement par la « dissociation des secousses », qui offre évidemment des conditions très favorables à la propagation de l'excitation (§ 76).

81. — Mais, de même, l'influence tout à fait singulière du curare sur la contraction vératrinique, rencontre son explication très satisfaisante dans la théorie de la propagation de l'excitation. Le curare favorise la naissance d'une élévation secondaire de telle sorte que même une secousse initiale assez faible est suivie d'un effet vératrinique considérable (l'élévation secondaire surmonte de beaucoup le premier sommet, voir Russo, 1926).

Je suppose qu'un mécanisme tel que le suivant serait à la base de cette action typique du curare :

Le curare augmente la chronaxie de la fibre musculaire et ainsi, s'il s'agit de l'excitation indirecte, une fibre musculaire l'une après l'autre par suite d'hétérochronisme curarisant sera mise hors d'activité (Lapicque). Mais ce manque fonctionnel des fibres musculaires se répartit équitablement sur la section entière du muscle ; car le curare s'attaque à chaque fibre individuelle et ne se tient absolument pas au groupement des fibres musculaires en quelques faisceaux compacts, dénommés « grappes neuro-myoniques » (§ 75).

De ce bref raisonnement, il en ressort déjà que la manière comment le muscle est stimulé par l'intermédiaire de son nerf moteur, doit subir une modification très caractéristique dans l'empoisonnement par le curare. Comme l'indique le schéma ci-contre (fig. 28), l'excitation indirecte représente avant la curarisation (*a*) une excitation par quelques groupes entiers de fibres associées étroitement entre elles (grappes neuro-musculaires, § 75), tandis que, dans la curarisation partielle (*b*), de chaque grappe neuro-musculaire seulement un certain nombre des fibres entre en

activité. Considérons donc deux secousses simples et rapides de la même hauteur (même nombre total de fibres excitées), obtenues dans l'excitation indirecte, l'une d'un muscle normal, l'autre d'un muscle légèrement curarisé, alors ce même nombre de fibres compétentes serait limité dans le premier cas à un petit nombre de grappes neuro-myoni-ques (a), mais se trouverait réparti dans le dernier cas sur une étendue beaucoup plus grande de la section du muscle (b). En d'autres termes : avant la curarisation, il n'y a

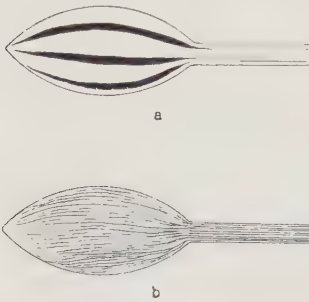


FIG. 28

Modification de l'excitation indirecte sous l'influence du curare.

- a) Muscle normal. Excitation par « grappes neuro-myoni-ques ».
- b) Muscle partiellement curarisé. Excitation diffuse.

qu'un petit nombre de grappes neuro-musculaires, qui toutefois participent entièrement à la secousse simple ; tandis que, dans la curarisation, c'est la plupart des grappes neuromusculaires qui en font partie, mais de chaque grappe ne sont mises en jeu que seulement quelques fibres.

Cependant, comme je l'ai développé plus haut (§ 75), l'effet vératrinique doit se former d'autant mieux, que les fibres participant à la secousse initiale sont réparties plus finement dans la substance musculaire. C'est justement ainsi que je croyais pouvoir démontrer pourquoi l'excitation

directe, comme excitation diffuse, doit être plus efficace à la naissance de l'effet vératrinique, que l'excitation indirecte comme excitation par groupes de fibres compacts. Or, ainsi que la fig. 28 le montre, l'action du curare repose bien là-dessus que ce poison, de l'excitation indirecte de même, fait une excitation diffuse ; et évidemment, dans ce cas, les fibres excitées sont réparties sur une largeur de la substance musculaire encore beaucoup plus grande, comme elles le sont, lorsque le muscle est excité directement à l'aide d'un fil d'argent qui s'y trouve enfoncé.

82. — Intoxiquons donc par le curare un muscle préalablement vératrinisé, et excitons-le par la voie du nerf ; nous aurons ainsi les conditions les plus avantageuses pour la propagation de l'excitation ; l'on doit seulement tenir compte que les fibres musculaires qui sont déjà soustraites aux influx nerveux par curarisation complète, réagissent quand même aux courants d'action de fibres musculaires voisines qui ne sont pas encore curarisées complètement, et par conséquent sont encore excitables par l'intermédiaire du nerf. L'on voit bien ainsi qu'une secousse initiale d'une certaine hauteur indiquée, sera suivie d'une élévation secondaire relativement grande, si le muscle, empoisonné précédemment par la vératrine, est encore intoxiqué par une dose appropriée de curare ; mais que, d'autre part, une secousse initiale de la même hauteur déclenche un effet vératrinique relativement plus faible, si le muscle n'a pas été traité avec le curare (voir les figures 2 et 3, dans le travail de Russo, 1926).

Ces mêmes considérations s'appliquent également, si la secousse initiale est tellement minime qu'elle ne puisse plus être enregistrée. Nous pouvons très bien nous représenter, qu'une secousse liminaire réalisée dans l'excitation indirecte non pas par diminution de l'intensité d'excitation, mais par curarisation presque complète, pourrait facilement déclencher un effet vératrinique, alors qu'un seuil d'excitation ordinaire obtenu, à l'exclusion du curare, par des courants d'intensité liminaire, ne peut produire aucun effet vératrinique. Car, dans ce dernier cas, la secousse liminaire ne concerne qu'une seule ou très peu de grappes neuro-musculaires, tandis que dans le premier cas le même nombre de fibres excitées est réparti plus ou moins dans le muscle entier.

Mais ainsi, c'est facile à concevoir de quelle manière, pendant la curarisation du muscle vératrinisé, l'on doit pouvoir obtenir, dans l'excitation indirecte, l'élévation secondaire séparément. Cependant, cet effet vératrinique isolé doit être considérablement plus faible qu'une élévation secondaire qui fait suite à une secousse initiale fortement prononcée, ce qui d'ailleurs serait bien confirmé dans quelques graphiques publiés par Querido (1923, fig. 10 ; 1928, fig. 23).

J'aimerais toutefois faire remarquer encore une fois, que la propagation de l'excitation dans le muscle vératrinisé dépend aussi en grande partie du degré de l'empoisonnement par la véatrine, de façon que sous une dose de véatrine assez forte, l'effet véatrinique isolé s'obtient de même par les seuils d'excitation simples et habituels (voir § 50).

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

L'étude de la secousse vératrinique avec l'excitation sélective par le temps n'a pas permis de démontrer, d'une façon sûre et typique, la coexistence dans le muscle vératrinisé de deux processus de contraction différents par la rapidité, à savoir : soit d'une part une secousse rapide initiale, correspondant au premier sommet, soit d'autre part une secousse lente, se référant à l'élévation secondaire, ainsi qu'on aurait dû le prévoir en admettant la théorie dualiste de Bottazzi. Bien que dans l'excitation directe l'on obtienne séparément la seule secousse initiale avec les ondes électriques rapides, et l'élévation secondaire isolée avec les ondes lentes, l'effet vératrinique dépend quand même pour la plus grande partie de la hauteur de la secousse initiale. Car cette élévation secondaire qui subsiste seule avec les ondes lentes, n'est en général que faible ; tandis que l'élévation secondaire qui fait suite à une secousse initiale fortement développée, est considérablement plus grande, de telle sorte que son maximum se range à peu près avec le maximum de la secousse initiale. Mais ainsi la conception de la coexistence de deux contractilités, et par conséquent de deux excitabilités distinctes, et indépendantes l'une de l'autre, ne me paraît donc point justifiée ; d'autant moins que cette décomposition fonctionnelle n'a pas été retrouvée dans l'excitation indirecte, comme aussi les résultats observés dans l'intoxication forte ne laissent conclure à aucune excitabilité particulière et lente. Au contraire, je fus amené à admettre qu'il s'agissait dans l'effet vératrinique d'un phénomène multiple, et ainsi j'ai eu recours à la théorie du « tétanos vératrinique », déjà énoncée dès le début, par de nombreux auteurs. Mais je présume que ce tétanos désordonné, qui

constitue l'effet vératrinique, consiste soit dans une propagation de l'excitation d'une fibre à une autre au moyen du courant d'action, ou bien dans une réitération du processus d'excitation d'une même et seule fibre musculaire.

Il serait du reste très possible que le phénomène du « téтанos désordonné », ainsi qu'il a été développé dans ce mémoire plus en détail pour la contraction vératrinique, aurait une signification encore beaucoup plus générale en physiologie musculaire et nerveuse. Il paraît que le muscle squelettique, et notamment son nerf moteur, dispose d'une « puissance tétanogène » (« tetanogene Komponente », Kôdera et Von Bruecke ; « rhythm-making ability », Ishikawa) qui, dans certaines conditions particulières, se manifeste par la mise en jeu, à la suite d'une seule et unique stimulation, d'un téтанos irrégulier.

Mais je suppose que par la théorie du « téтанos désordonné » s'expliqueraient d'autant plus facilement les différentes formes de « contractions prolongées », dont l'analogie frappante à la contraction vératrinique fut déjà signalée par divers auteurs, comme cela a été indiqué au chapitre premier. N'est-il donc pas fort suggestif d'admettre qu'un tel mécanisme de propagation et de réitération d'excitations rapides serait à la base soit du téтанos de fermeture, soit de la contracture de Tiegel, soit de la contraction idiomusculaire, soit même de certaines formes de contractions dites chimiques ?

Et ainsi la contraction vératrinique ne serait plus un phénomène étrange, sans aucune relation à la physiologie normale du muscle non intoxiqué, mais se rangerait plutôt parmi les formes de contractions prolongées les plus différentes, et sous une fonction principale et générale du tissu musculaire strié.

BIBLIOGRAPHIE

ASHER, L. (1931). — Allgemeine Physiologie der Erregungsvorgänge. Dans le *Lehrbuch der allgemeinen Physiologie* de E. Gellhorn, Thieme, Leipzig 1931.

BASLER, A. (1904). — Ueber den Einfluss der Reizstärke und der Belastung auf die Muskelkurve. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 102, p. 254-268.

BASLER, A. (1904). — Ueber den Einfluss der Reizstärke auf die Tetanuskurve des Froschsartorius. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 105, p. 344-364.

BASLER, A. (1905). — Ueber das verschiedene Verhalten des Sartorius und Gastrocnemius des Frosches bei Ermüdung. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 106, p. 141-159.

BERITOFF, J.-S. (1923). — Ueber die Contractur und den die Tetanuskurve des Froschsartorius. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 198, p. 590-603.

BEZOLD, A. VON (1861). — Untersuchungen ueber electriche Erregung der Nerven und Muskeln. — *Leipzig*, 1861, p. 165-207.

BEZOLD, A. VON et L. HIRT (1866). — Ueber die Einwirkung des Veratrin auf die Kreislaufs- und Athmungsorgane, und auf die Erregbarkeit der Muskeln und der motorischen Nerven. — Ueber einen bisher nicht beobachteten durch Veratrin herbeizuführenden Zustand der motorischen Nerven und Muskeln. — *Neue Würzburger Zeitung*, 1866, Nr. 129.

BEZOLD, A. VON et L. HIRT (1867). — Ueber die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratrin. — *Untersuchungen a. d. physiologischen Laboratorium zu Würzburg*, I, 1867, p. 72-156.

BIEDERMANN, W. (1879). — Beiträge zur allgemeinen Nerven- und Muskelphysiologie. 3. Mitt. Ueber die polaren Wirkungen des electricen Stromes im entnervten Muskel. — *Sitzgsber. d. Wien. Akad.* (III), 79 ; et (III), 87 (1883).

BIEDERMANN, W. (1885). — *Sitzgsber. d. Wien. Akad.* (III), 92, p. 149.

- BIEDERMANN, W. (1895). — Electrophysiologie, I. Jena, 1895.
- BOEHM, R. (1920). — Veratrin und Protoveratrin. — *Heffter's Handb. d. exp. Pharmacol.*, II/1, p. 249-266.
- BOER, S. DE (1913). — Ueber das Electrogramm der veratrinisierten Muskeln. — *Zeitschr. f. Biol.*, 61, p. 143.
- BOER, S. DE (1915). — Die Bedeutung der tonischen Innervation für die Function der quergestreiften Muskeln. — *Zeitschr. f. Biol.*, 65, p. 239-354.
- BOER, S. DE (1921). — Die autonome Innervation des Skelettmuskeltonus. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 190, p. 41-53.
- BOER, S. DE (1925). — The double innervation of the M. Gastrocnemius. — *Journ. of Physiol.*, 60, p. 215-220.
- BOER, S. DE (1927). — Die Wirkung von Veratrin auf die Skelettmuskeln. Zugleich eine Anwendung unserer Kenntnisse von der Segmentation des M. gastrocnemius des Frosches auf die Frage des refractären Stadiums der Skelettmuskeln nach Veratrinvergiftung. — *Verslag afdeeling der Kon. Akad. van Wetensch.*, Amsterdam, 36, p. 81-90. — *Ber. üb. d. ges. Physiol.*, 41, p. 330.
- BONHOEFFER, K. (1890). — Ueber einige physiologische Eigenschaften dünn- und dickfaseriger Muskeln bei Amphibien. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 47, p. 125-146.
- BORS, E. (1926). — Ueber das Zahlenverhältnis zwischen Nerven- und Muskelfasern. — *Anat. Anzeiger*, 60, p. 415.
- BORUTTAU, H. (1901). — Die Actionsstroeme und die Theorie der Nervenleitung. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 84, p. 309-424, 376.
- BOTTAZZI, F. (1896). — Sur les oscillations du tonus auriculaire du cœur des batraciens, avec une théorie sur la fonction du sarcoplasma dans les tissus musculaires. — *Arch. ital. de biol.*, 26, p. 380-386.
- BOTTAZZI, F. (1896-97). — Sullo sviluppo embrionale della funzione motoria negli organi a cellule muscolari. — Diss. 1896, Pubblicazioni del R. Istit. di studii superiori di Firenze, Firenze, 1897.
- BOTTAZZI, F. (1897). — Sur le développement embryonnaire de la fonction motrice dans les organes à cellules musculaires. — Lab. de Physiol. de l'Institut. d'Etud. sup. à Florence. Résumé des travaux de l'année 1896, Turin, 1897.
- BOTTAZZI, F. (1897). — The oscillations of the Auricular Tonus in the Batrachian Heart with a theory on the function of Sarcoplasma in Muscular Tissues. — *Journ. of Physiol.*, 21, p. 1-21.

BOTTAZZI, F. (1901). — Ueber die Wirkung des Veratrins und anderer Stoffe auf die quergestreifte, atriale und glatte Musculatur. (Beiträge zur Physiologie des Sarcoplasmas). — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1901, p. 377-427.

BOTTAZZI, F. (1906). — Recherches sur les mouvements automatiques de divers muscles striés. — *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 8, p. 193.

BOTTAZZI, F. (1907). — Ricerche sulla muscolatura cardiale dell'Emys europaea. — *Zeitschr. f. allg. Physiol.*, 6, p. 140-194.

BOTTAZZI, F. (1907 a). — Ein Warmblüter-Nervenmuskelpraeparat. — *Centralbl. f. Physiol.*, 21, p. 171.

BOTTAZZI, F. (1923). — On the mechanism of muscle contracture. Heat and cold contracture of striated muscles. — *Abstr. XIth Internat. Physiol. Congr.*, 1923.

BOTTAZZI, F. (1926). — Contrattura e rigidità muscolare. — *Arch. di Scienze Biol.*, 8, p. 347.

BOTTAZZI, F. et G. BERGAMI (1924). — Riproduzione sperimentale di un fenomeno di apparente automatismo muscolare. — *Arch. di Scienze Biol.*, 6, p. 65-73.

BOUMAN, H.-D. (1928). — La chronaxie comme moyen de distinguer les constituants dans le cas d'existence de tissu musculaire lisse et strié dans un même muscle. — *Arch. néerl. de Physiol.*, 12, p. 403-423.

BOURGUIGNON, G. (1921). — La chronaxie dans la dégénérescence Wallérienne neuromusculaire, chez l'homme. — *Compt. Rend. Acad. Sciences*, 172, p. 1425.

BOURGUIGNON, G. (1922). — Double chronaxie et double point moteur dans certains muscles de l'homme. — *Compt. Rend. Acad. Sciences*, 175, p. 294.

BREMER, F. (1928 a). — Sur une contraction lente (contracture) du muscle squelettique de la grenouille et du crapaud, provoquée par une sommation d'influx nerveux. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 98, p. 601.

BREMER, F. (1928 b). — Signification de la contracture neuromusculaire. Son explication par la dualité contractile des muscles squelettiques des Amphibiens. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 98, p. 612.

BREMER, F. (1928 c). — Sur la contracture de fatigue du gastrocnémien de la grenouille. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 98, p. 1264.

BREMER, F. (1929 a). — Signification physiopathologique de la contracture neuromusculaire des Amphibiens. Son homologie avec la rigidité myotonique de la pathologie humaine. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 100, p. 205.

BREMER, F. (1929 b). — The contractile duality of the skeletal muscle. — *Journ. of Physiol.*, 67, p. XXIX.

BREMER, F. (1929 c). — The Tonus and Contracture of Skeletal muscles. — *Arch. of Surg.*, 18, p. 1463-1490.

BREMER, F. (1930). — Contribution à l'étude du problème de la transmission neuro-musculaire. — *Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 38, p. 300-324.

BREMER, F. et J. TITECA (1928). — Recherches sur le tonus et la contracture des muscles squelettiques. I. Nature du tonus réflexe. II. Dualité contractile du muscle squelettique. — *Ann. de physiol. et de physico-chimie biol.*, 4, p. 739.

BROWN, T.-G. (1908). — Der Einfluss des Nervensystems auf die Form der Zuckungskurve des Frosch-Gastrocnemius. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 125, p. 491-505.

BRUNTON, T.-L. et F.-T. CASH (1883-84). — Influence of the heat and cold upon muscle poisoned by veratria. — *Journ. of Physiol.*, 4, p. 1-17.

BUCHANAN, F. (1899-1900). — The efficiency of the contraction of veratrinised muscle. — *Journ. of Physiol.*, 25, p. 137-156.

BUCHANAN, F. (1901-1902). — The electrical response of muscle in different kinds of persistent contraction. — *Journ. of Physiol.*, 27, p. 95-160.

CARDOT, H. et H. LAUGIER (1913). — Efficacité des courants à croissance ou à décroissance exponentielle. — *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 15, p. 1134.

CARVALLO, J. et G. WEISS (1898). — Action de la Véatrine sur le muscle blanc et le muscle rouge du lapin. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 55, p. 538.

CARVALLO, J. et G. WEISS (1899). — Action de la véatrine sur les muscles rouges et blancs du lapin. — *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 1, p. 1-10.

CARVALLO, J. et G. WEISS (1900). — Influence de la température sur la contraction musculaire de la grenouille. — *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 2, p. 225.

CASH, F.-T. (1880). — Der Zuckungsverlauf als Merkmal der Muskelart. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1880 suppl., p. 147-160.

CATE, J. TEN (1927). — Sur la double fonction du muscle de fermeture de la pince de l'écrevisse. — *Arch. néerl. de physiol.*, 11, p. 361.

CATE, J. TEN (1928). — Contribution à nos connaissances sur la « contracture » des muscles striés. — *Arch. néerl. de physiol.*, 13, p. 497-513.

CHAUCHARD, A. et B. (1929). — Etude comparative de l'excitabilité des fibres sécrétoires et des fibres vaso-dilatatrices de la corde du tympan. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 100, p. 824.

CIACCIO, V. (1898). — La découverte des muscles blancs et rouges chez le lapin, revendiqués en faveur de S. Lorenzini. — *Arch. ital. de Biol.*, 30, p. 287.

COBB, S. (1925). — Review on the Tonus of Skeletal Muscle. — *Physiological Reviews*, 5, p. 518-550.

CSIKY (1915). — *Neurolog. Centralbl.*, p. 775.

CUVIER. — Leçons d'anatomie comparée.

DEELMAN, H.-T. (1917). — L'origine de la courbe de la véraltrine. — *Arch. néerl. d. scienc. exact. et nat.*, Série III B, 2, p. 362.

DEMOOR, J. et M. PHILIPPSON (1909). — Influence de la pression osmotique sur la viscosité du muscle et sur l'allure de sa contraction. (Note préliminaire). — Influence de la pression osmotique sur l'allure de la contraction musculaire (2^e communication). — *Instituts Solvay. Travaux du Laboratoire de Physiologie*, 9, fasc. 1, p. 13-38 et fasc. 2, p. 1-13.

DITTLER, R. (1909). — Beitrage zur Physiologie des Kaltfrosches. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 126, p. 590-603.

DUBOIS-REYMOND, E. (1848). — Untersuchungen ueber thierische Electricitaet, 1848, I, p. 258.

EICHLER, W. (1929). — Ueber die Erregbarkeitsmessung (absolute Schwellenspannung), und den Einfluss des aeusseren Widerstandes bei der Nervenreizung. — *Zeitschr. f. Biol.*, 88, p. 315-345.

ENGELMANN, TH.-W. (1870). — Beitrage zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. a. Ueber die electricische Erregung des Ureter, mit Bemerkungen ueber die electricische Erregung im allgemeinen. b. Ueber den Schliessungs- und Oeffnungstetanus. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 3, p. 247-326, et p. 403-419.

EURA, S. (1927). — Studien über die Muskulatur des Oesophagus verschiedener Tiere. — *Japanese Journ. of Medical Sciences*, Transactions III Biophysics, 1, p. 1-51.

FAHR, G. (1910). — Ueber die Beziehung zwischen den electromotorischen Erscheinungen und der Oeffnungsverkuerzung an gelaehmten Muskeln. — Inaug. Diss. Wuerzburg 1910.

FAHR, G. (1911). — Beitrag zur Kenntniss der Dauerverkuerzung. — *Skand. Arch. f. Physiol.*, 25, p. 145.

FANO, G. (1886/87). — Sulle oscillazioni del tono auricolare del cuore. Lo Sperimentale 1886. — Ueber die Tonusschwankungen der Atrien des Herzens von Emys europaea. — *Beiträge zur Physiol. G. Ludwig gewidmet, Leipzig 1887*, p. 287.

FANO, G. et SCIOLLA, S. (1888). — De l'action de quelques poisons sur les oscillations de la tonicité auriculaire du cœur de l'Emys europaea. Recherches expérimentales. — *Arch. ital. de biol.*, 9, p. 61.

FICK, A. (1863). — Beitræge zur vergleichenden Physiologie der irritablen Substanzen. Braunschweig 1863.

FICK, A. (1872). — Studien ueber electrische Reizung. — *Arbeiten a. d. Physiol. Labor. der Wuerzburger Hochschule*, 1872, p. 65.

FICK, A. et BOEHM, R. (1872). — Ueber die Wirkung des Veratrins auf die Muskelfaser. — *Verhandlgn. d. phys. -med. Ges. zu Würzburg*. N. F., 3, p. 198 et 4.

FICK, A. et BOEHM, R. (1889). — Fick's Myothermische Untersuchungen aus dem Physiologischen Laboratorium zu Zürich und Würzburg. J.-F. Bergmann. Wiesbaden, 1889.

FISCHER, H. (1908). — Zur Physiologie der quergestreiften Muskeln der Säugetiere. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 125, p. 541-583.

FOIX, CH. et THÉVENARD, A. (1925). — Le tonus, les contractions, la contraction musculaire volontaire et réflexe étudiés par l'électromyographie et la phonomyographie. (Courants d'action, son musculaire), 2 mém. — *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, 23, pp. 309 et 332.

FONTES, J. (1921). — Action de la vératrine sur le muscle gastrocnémien de la grenouille. Action de la vératrine sur le muscle hyoglosse de la grenouille. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 84, p. 247 et p. 1000.

FONTES, J. (1921). — Action de la vératrine sur les muscles normaux et en voie de dégénérescence chez les Amphibiens. — *Comp. Rend. Soc. Biol.*, 85, p. 1171.

FONTES, J. (1925). — Action de la vératrine et dualisme fonctionnel des éléments musculaires. — *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 23, p. 292-305.

FONTES, J. (1927). — A propos des mouvements automatiques qui suivent les efforts musculaires volontaires: a) Recherches sur l'hyoglosse de la grenouille. — *Comp. Rend. Soc. Biol.*, 96, p. 1329. — b) Action de la vératrine sur l'hyoglosse de la grenouille. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 97, p. 712.

FONTES, J. (1928). — La contraction dite automatique des muscles striés. — *Arch. portugaises des Sciences Biol.*, 2, p. 95-109.

FRANK, E. (1919). — Ueber Beziehungen des autonomen Nervensystems zur quergestreiften Muskulatur. — *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 56, p. 1057-1065.

FRANK, E. (1920). — Die parasympathische Innervation der quergestreiften Muskulatur und ihre klinische Bedeutung. — *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 57, p. 725-728.

FRANK, E. (1921). — Ueber sarcoplasmalogene (tonogene) Fibrillenreaction (idiomusculäre Zuckung, fasciculäre Zuckung, Sehnenphänomen). — *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 70, p. 146-166.

FREY, M. VON (1883). — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1883, p. 43.

FREY, M. VON (1887). — Reizungsversuche am unbelasteten Muskel. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1887, p. 195.

FREY, M. VON (1912). — Studien über die Wirkungsweise des Veratrins auf den quergestreiften Muskel. — *Sitzgsber. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg*, 1912, p. 48-61.

FULTON, J.-F. (1926). — *Muscular Contraction and the Reflex Control of Movement*. Baltimore 1926.

FUNKE, O. (1874). — Ueber den Einfluss der Ermüedung auf den zeitlichen Verlauf der Muskeltaetigkeit. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 8, p. 213-252.

GARTEN, S. (1899). — Ueber das electromotorische Verhalten von Nerv und Muskel nach Veratrinvergiftung. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 77, p. 485-520.

GARTEN, S. (1901). — Ueber rhythmische electrische Vorgaenge im quergestreiften Skelettmuskel. — *Abh. d. math. physik. Kl. d. Kgl. Saechs. Ges. d. Wiss.*, mai 1901.

GARTEN, S. (1908). — Der beim Schliessungstetanus im Nerven des Kaltfrosches ausgeloste Erregungsvorgang ist diskontinuierlicher Natur. — *Ber. d. Kgl. Saechs. Ges. d. Wiss.*, zu Leipzig, 60, p. 85-93.

GARTEN, S. (1909). — Beiträege zur Kenntniss des Erregungsvorgangs im Nerven und Muskel des Warmblüters. — *Zeitschr. f. Biol.*, 52, p. 534-567.

GASSER, H.-S. (1930). — Contractures of Skeletal Muscle. — *Physiological Reviews*, 10, p. 35-109.

GHIRARDI, G.-E. (1929). — La propagazione dell'eccitamento causato da veratrina e nicotina nel Sartorio di Bufo. — *Arch. di Scienze Biol.*, 13, p. 185-205.

GRUENHAGEN, A. (1871). — Ueber das zeitliche Verhalten von An- und Kat- Electrotonus waehrend und nach der Einwirkung des polarisierenden Stromes. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 4, p. 547-550.

GRUETZNER, P. (1883). — a) Ueber physiologische Verschiedenheiten der Sceletmuskeln. — *Breslauer aerztl. Zeitschr.*, 1883, p. 189. — b) Zur Physiologie und Histologie der Sceletmuskeln. — *Breslauer aerztl. Zeitschr.*, 1883, p. 257.

GRUETZNER, P. (1887 a). — Zur Muskelphysiologie. — *Breslauer aerztl. Zeitschr.*, 1887, p. 1.

GRUETZNER P. (1887 b). — Ueber die Reizwirkungen der Stoehrer'schen Maschine auf Nerv und Muskel. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 41, p. 256-281.

GRUNDIG, J. (1927). — Zur Kenntnis der kombinierten Wirkung von Veratrin und Kurare auf den quergestreiften Froschmuskel. I. Mitt. Das Mechanogramm. — *Zeitschr. f. Biol.*, 86, p. 249-259.

GRUNDIG, J. (1928). — Zur Kenntnis der kombinierten Wirkung von Veratrin und Kurare auf den quergestreiften Froschmuskel. II. Mitt. Das Elektrogramm. — *Zeitschr. f. Biol.*, 87, p. 239-248.

GUTHERZ, S. (1920). — Zur Sarkoplasma-Theorie der tonischen Erscheinungen am quergestreiften Muskel. — *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 57, p. 1166-1167.

HANSEN, K., HOFFMANN, et VON WEIZSAECKER (1922). — Der « Tonus » des quergestreiften Muskels. — *Zeitschr. f. Biol.*, 75, p. 121-154.

HARMON, P.-M. (1922). — Influence of temperature and other factors upon the two-summited contraction curve of the gastrocnemius of the frog. — *Americ. journ. of physiol.*, 62, p. 261.

HARRIS, D.-F. (1906). — The Time-Relations of Ritter's (opening) Tetanus. — *Journ. of Physiol.*, 34, p. XIX.

HARTREE, W., et HILL A.-V. (1921). — The Nature of the Isometric Twitch. — *Journ. of physiol.*, 55, p. 389.

HARTREE, W. et HILL A.-V. (1922). — The heat-production and the mecanism of the veratrine contraction. — *Journ. of Physiol.*, 56, p. 294-300.

HENZE, M. (1902). — Der chemische Demarcationsstrom in toxicologischer Beziehung. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 92, p. 451-472.

HERING, E. (1876). — Untersuchung des physiologischen Tetanus mit Hülfe des stromprüfenden Froschschenkels. Nach Versuchen von J.-J. FRIEDRICH. — *Sitzgsber. d. Wien. Akad.* (III), 72, p. 413-426.

HERING, E. (1879). — Beiträge zur allgemeinen Nerven- und Muskelphysiologie. 2. Mitt. Ueber die Methoden zur Untersuchung der polaren Wirkungen des electrischen Stromes im quergestreiften Muskel. — *Sitzgsber. d. Wien. Akad.* (III), 79.

HERING, E. (1882). — Ueber Nervenreizung durch den Nervenstrom. (9. Mitt. der Beiträge zur allgemeinen Nerven- und Muskelphysiologie a. d. physiol. Institut zu Prag.). — *Sitzgsber d. Wien. Akad.* (III), 85, p. 237-275.

HERMANN, L. (1859/61). — De tono ac motu musculorum nonnulla. Dissert. Berlin 1859. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1861, p. 350.

HERMANN, L. (1876). — Notizen zur Muskelphysiologie. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 13, p. 369.

HERMANN, L. (1879). — Handbuch der Physiologie. Leipzig, 1879. I. Bewegungsapparate.

HESS, W.-R. (1927). — Das Löschphänomen der Acetylcholin-Contractur. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 217, p. 511.

HESS, W.-R. et BUESCH, J. (1927). — Der Einfluss von Atropin auf die Reaction des Skelettmuskels bei directer Reizung. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 216, p. 644-650.

HOFFMANN, P. (1910). — Ueber die Aktinsströme von Kontraktionen auf Zeitreiz. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1910, p. 247-256.

HOFFMANN, P. (1912). — Ueber die Actionsströme des mit Veratrin vergifteten Muskels. — *Zeitschr. f. Biol.*, 58, p. 55-80.

HOFMANN, F.-B. et FLOESSNER, O. (1923). — Dauercontractionen des unvergifteten Skelettmuskels bei Reizung mit starken Einzelinductionsstroemen. — *Zeitschr. f. Biol.*, 78, p. 17-24.

HOU, C.-L. (1931). — Ueber die Veränderungen der Reizzeit-Spannungs-Kurve durch Narkose, Kälte und Veratrin. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 226, p. 676-688.

HUERTHLE, K. et WACHFOLDER, K. (1925). — Histologische Struktur und optische Eigenschaften der Muskeln. — *Hdb. d. norm. u. pathol. Physiol.*, 8 I, I. Teil, p. 108-123.

HUNT, J.-R. (1921). — The Static and Kinetic Systems of Motility. — *Fol. Neurobiol.*, 12, p. 211-217.

HUNT, J.-R. (1923). — The dual nature of the efferent nervous system : A further study of the static and kinetic systems, their function and symptomatology contents. — *Ach. of neurol. and psychiatry*, 10, p. 37-82.

IOTEYKO, J. (1902). — Etudes sur la contraction tonique du muscle strié et ses excitants. — Institut Solvay. *Travaux du Laboratoire de Physiologie*, 5, fasc. 3, p. 229-326.

IOTEYKO, J. (1909). — La fonction musculaire. — Doin, Paris, 1909.

ISHIKAWA, H. (1924). — Studies in the Fundamental Phenomena of Life. Part III, pp. 67 et suiv. Rhythmic excitation provoked by a single momentary stimulus. — The Institute of Physiology, The Kyoto Imperial University, Japan, 1924.

ISHIKAWA, Y. (1922). — Pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden roten und weissen Kaninchenmuskeln. — *Acta scholae medicinalis universitatis imperialis in Kyoto*, 1922, 5, p. 123-138.

ISHIMORI, K. (1912). — Ueber die Muskelaktionsströme bei übermaximalen Zuckungen. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 143, p. 560.

JAKOBJ, C. (1918). — Beeinflussung der Veratrinwirkung durch Chlorkalzium. — *Münch. Med. Wochenschr.*, 65, p. 1092.

JAPPELLI, A. (1927). — Influenza del magnesio sulla contrazione veratrinica del muscolo striato. — *Boll. dell. Soc. ital. di biol. sper.*, 2, p. 30.

KOBERT, E.-R. (1881/82). — Ueber den Einfluss verschiedener pharmakologischer Agentien auf die Muskelsubstanz. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 15, p. 22-80.

KOBLAUCH, A. (1908). — Die Arbeitsteilung der quergestreiften Muskulatur und die funktionelle Leistung der « flinken » und « trägen » Muskelfasern. — *Biolog. Zentralbl.*, 28, p. 468-477.

KODERA, Y. et VON BRUECKE, E.-Th. (1928). — Zur Kenntnis und Theorie der Veratrinvergiftung. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 220, p. 274-286.

KOELLIKER, A. (1856). — Physiologische Untersuchungen über die Wirkung einiger Gifte. — *Virchow's Archiv*, 10, pp. 1 et 235.

KOHLRAUSCH, A. (1912). — Ueber das Electrogramm roter und weisser Muskeln. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1912, p. 283-295.

KOHNSTAMM, O. (1915). — *Neurolog. Centralbl.*, p. 290.

KRAUSE, W. (1863). — Die Anatomie des Kaninchens. — Leipzig 1863 et 1884.

KRIES, J. VON (1880). — Untersuchungen zur Mechanik des quergestreiften Muskels. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1880, p. 348.

KRIES, J. VON (1921). — Bemerkungen zur Theorie der Muskeltätigkeit. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 190, p. 66.

KRONECKER, H. (1870). — Ueber die Gesetze der Muskelermüdung. — *Monatsber. d. kœnigl. Akad. zu Berlin*, 1870, p. 639.

KRONECKER, H. et STANLEY HALL, G. (1879). — Die willkuerliche Muskelaction. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1879, p. 45.

KRONECKER, H. et STIRLING, W. (1878). — Die Genesis des Tetanus. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1878, p. 1-40.

KUEHNE, W. (1859). — Ueber sogenannte idiomusculaere Contraction. Vorl. Mittheilung. Untersuchungen ueber Bewegungen und Veraenderungen der contractilen Substanzen. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1859, p. 418 ; p. 564, 748.

LAMM, G. (1911). — Untersuchungen über die Wirkungsweise des Veratrins auf den quergestreiften Muskel. I. Mitt. — *Zeitschr. f. Biol.*, 56, p. 223-252.

LAMM, G. (1912). — Untersuchungen über die Wirkungsweise des Veratrins auf den quergestreiften Muskel. II. Mitt. — *Zeitschr. f. Biol.*, 58, p. 37-54.

LANGELAAN, J.-W. (1928). — La fonction du muscle et du nerf, I. II. et III. — *Arch. néerl. de physiol.*, 13, pp. 437-461 et 477.

LANGENDORFF, O. (1908). — Ein Versuch zur allgemeinen Muskelphysiologie. — *Zeitschr. f. biol. Technik. u. Methodik*, 1, p. 32.

LAPICQUE, L. (1908). — Sur la théorie de l'excitation électrique. Expérience montrant qu'il n'y a pas une durée limite pour l'excitation. — *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 10, p. 601-616 et p. 624.

LAPICQUE, L. (1908). — Excitation par double condensateur. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 64, p. 336.

LAPICQUE, L. (1926). — L'excitabilité en fonction du temps. La chronaxie, sa signification et sa mesure. — *Les Presses universitaires de France*, Paris, 1926.

LAPICQUE, L. (1928). — Supplément II à la Notice sur les Titres et Travaux scientifiques (1919-1927). Paris, 1928.

LAPICQUE, L. (1929). — Analyse organique et fonctionnelle des nerfs complexes ; application à la corde du tympan. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 100, p. 822.

LAPICQUE, L. (1929). — Les Muscles. — *Traité de Physiologie normale et pathologique*, de G.-H. ROGER. Tome 8, p. 1-156.

LAPICQUE, L. et LAPICQUE, M. (1903). — Recherches sur la loi d'excitation électrique. — *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 5, p. 843 et 991.

LAPICQUE, L. et M. (1908). — Excitation par double condensateur : influence de la température et de la vitesse propre du nerf. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 64, p. 589.

LAPICQUE, L. et M. (1912). — Curarisation par la vératrine ; antagonismes dans la curarisation. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 72, p. 283.

LAPICQUE, M. et WEILL, J. (1912). — Influence de la durée de l'excitation sur le phénomène de la contracture. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 73, p. 77.

LAUGIER, H. (1921). — Electrotonus et excitation. Recherches sur l'excitation d'ouverture. — *Thèse*, Paris, 1921, p. 44.

LEWY, F.-H. (1923). — Die Lehre vom Tonus und der Bewegung. — Springer, Berlin, 1923.

LHOTAK VON LHOTA, C. (1906). — Untersuchungen über die tonische Kontraktur und kontraktische Starre des Froschmuskels. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1906 suppl. pp. 173-206.

LINDEBOOM, G.-C. (1928). — Contribution à l'étude du réflexe d'étreinte. — *Arch. néerl. de physiol.*, 12, p. 424.

LOCKE, F.-S. (1896). — On the action of Ether on Contracture of positive cathodic polarisation of vertebrate voluntary muscle. — *Journ. of exp. Med.*, New-York, 1, p. 630-655.

LORENZINI, S. (XVII^e siècle). — Voir CIACCIO (1898).

MARFORI, P. (1891). — Influence de la vératrine cristallisée sur les contractions des muscles (avec 1 planche). — *Arch. ital. de biol.*, 15, p. 267-310.

MASHIMO, S. (1920/21). — (Japonais). — *The Japanese Journal of Psychology*, 2 (cité d'après ISHIKAWA, 1924).

MATTEUCCI, C. (1842). — Sur un phénomène physiologique produit par les muscles en contraction. — *Compt. Rend. Acad. Sciences*, 4, p. 797-801.

MEIJER, W.-H.-F. (1928). — Myographie de l'organe contractile du palais de la tanche. — *Arch. néerl. de Physiol.*, 12, p. 162-187.

MENDELSSOHN, M. (1883). — Sur quelques particularités de la courbe de contraction d'un muscle empoisonné par la véraltrine. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 35, p. 145.

MENDELSSOHN, M. (1891). — Sur les types pathologiques de la courbe de secousse musculaire. — *Compt. Rend. Acad. Sciences*, 113, p. 296.

MEYER, E. (1875). — Ueber rote und blasse quergestreifte Muskeln. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1875, p. 217-232.

MORAT ET TOUSSAINT (1876/77). — Variations de l'état électrique des muscles dans le tétanos produit par le passage du courant continu, étudiées avec l'aide de la contraction induite. — *Compt. Rend. Acad. Sciences*, 83, p. 834. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1877, p. 156-182.

MOSSO, A. (1890). — Ueber die Gesetze der Ermuedung. Untersuchungen an Muskeln des Menschen. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1890, p. 89-168. *Arch. ital. de biol.*, 13, p. 165-179.

MOSSO, A. (1904). — Théorie de la tonicité musculaire basée sur la double innervation des muscles striés. — *Arch. ital. de biol.*, 41, p. 183. *Rendic. R. Acad. Lincei*, 1904, p. 174.

MOSTINSKY, B. (1904). — Die Formgesetze der Veratrinkurve des Froschmuskels. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, 51, p. 310-324.

MUELLER, R. (1908). — Untersuchungen über die Muskelkontraktion. III. Ueber die Zuckungsreihe des mit Veratrin vergifteten Muskels. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 125, p. 173-220.

NACHMANSOHN, D. (1929). — Ueber den Zerfall der Kreatinphosphorsäure im Zusammenhang mit der Tätigkeit des Muskels. III. — *Biochem Zeitschr.*, 213, p. 262-300.

NEEDHAM, D.-M. (1926). — Red and White Muscle. — *Physiological Reviews*, 6, p. 1-27.

NEUSCHLOSZ, S.-M. (1925). — Der Einfluss anorganischer Ionen auf die Tätigkeit des Muskels. — *Hdb. d. norm. u. pathol. Physiol.*, 8 I, 1. Teil, p. 260.

NOICA (1925). — Les mouvements automatiques qui suivent les efforts musculaires volontaires. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 92, p. 1128.

OVEREND, W. (1888/89). — Ueber den Einfluss des Curare und Veratrin auf die quergestreifte Muskulatur. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 26, p. 1-21.

PATRIZI, M.-L. (1893). — Sur la contraction des muscles striés et sur les mouvements du « bombyx mori ». — *Arch. ital. de biol.*, 19, p. 177.

PAUKUL, E. (1904). — Die Zuckungsformen von Kaninchenmuskeln verschiedener Farbe und Struktur. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1904, p. 100-120.

PEREIRA, J.-R. (1925). — Contraction automatique des muscles striés chez l'homme. — *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 23, p. 30-38.

PEREIRA, J.-R. (1928). — Die funktionelle Doppelrolle der Muskelfaser. — *Ann. Fac. Med.*, São-Paulo, 2, p. 229-237 (Portugais). *Ber. ueb. d. ges. Physiol.*, 51, p. 235 (1929).

PFLUEGER, E. (1858). — Ueber die tetanisierende Wirkung des constanten Stroms und das allgemeine Gesetz der Reizung. — *Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.*, 13, p. 437.

PFLUEGER, E. (1859). — Untersuchungen ueber die Physiologie des Electrotonus. — Berlin, 1859, p. 446-453 et p. 72-92.

PFLUEGER, E. (1859). — Ueber die Ursache des Oeffnungstetanus. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1859, p. 133, 143.

PIÉRON, H. (1918). — Du mécanisme physiologique du tonus musculaire. — *Presse méd.*, 1918, 18 février.

PIÉRON, H. (1921). — De la dualité de la réponse musculaire dans les réflexes musculo-tendineux ; significations physiopathologiques de la réponse clonique et de la réponse tonique. — *Journ. de physiol. et de pathol. gén.* 19, p. 36-65.

PRATT, F.-H. (1926). — Veratrin response of functionally isolated muscle fibers. — *Proc. of the Soc. f. exp. biol. a. med.*, 24, p. 113.

PRÉVOST, J.-L. (1866). — Recherches expérimentales relatives à l'action de la vératrine. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 18, p. 133.

PRÉVOST, J.-L. (1867). — Note sur l'action physiologique de la vératrine. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 19, p. 39. — Recherches expérimentales relatives à l'action de la vératrine sur les grenouilles. — *Gazette méd.*, 1867, N^{os} 5, 8, 10, 11 : ...à propos d'un mémoire de MM. de Bezold et Hirt, N^o 43.

QUAGLIARIELLO, G. (1913). — Beiträge zur Muskelphysiologie. Wirkung des Veratrins auf die quergestreiften Muskeln von Warmblütern. — *Zeitschr. f. Biol.*, 59, p. 441-468.

QUERIDO, A. (1923). — On the progress of the veratrine-poisoning of the striated frog-muscle. — *Proc. Roy. Acad. Amsterdam*, 25, N^{os} 7 et 8.

QUERIDO, A. (1923). — L'action de la vératrine sur le tissu musculaire strié. — *Arch. néerl. de physiol.*, 8, p. 307-339.

QUERIDO, A. (1928). — Action de la vératrine sur le tissu musculaire strié. — *Arch. néerl. de physiol.*, 12, p. 28-153.

RANVIER, L. (1874). — De quelques faits relatifs à l'histologie et à la physiologie des muscles striés. — *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1874, p. 1-15.

RANVIER, L. (1880). — Leçons d'anatomie générale sur le système musculaire. — Paris, 1880, p. 199.

REHSTEINER, R. (1923). — Zur Charakteristik von Contracturzuständen des Skelettmuskels. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 217, p. 430-440.

RICHET, CH. (1879). — De l'excitabilité du muscle pendant les différentes périodes de la contraction. — *Compt. Rend. Acad. Sciences*, 89, p. 242-244.

RICHET, CH. (1879). — Contribution à la physiologie des centres nerveux et des muscles de l'écrevisse. — *Arch. de physiol.*, 1879, p. 262-299 et p. 522-576.

RICHET, CH. (1882). — Physiologie des muscles et des nerfs. Paris, 1882.

RICHET, CH. (1899). — « Contracture ». — *Dictionnaire de Physiologie*, 4, p. 391.

RIESSER, O. (1921). — Untersuchungen an ueberlebenden roten und weissen Kaninchenmuskeln. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 190, p. 137.

RIESSER, O. (1925). — Der Muskeltonus. — *Hdb. d. norm. u. pathol. Physiol.*, 8 I, 1. Teil, p. 192-217.

RIESSER, O. et NEUSCHLOSZ, S.-M. (1921). — Physiologische und kolloid-chemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. I. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, 91, p. 342-365.

RIESSER, O. et NEUSCHLOSZ, S.-M. (1922). — Physiologische und kolloid-chemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. IV. Ueber den Mechanismus der Veratrinwirkung. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, 93, p. 179-207.

RIESSER, O. et NEUSCHLOSZ, S.-M. (1922). — Physiologische und kolloid-chemische Untersuchungen über den Mechanismus der durch Gifte bewirkten Kontraktur quergestreifter Muskeln. V. Die Wirkung spezifischer Muskelgifte auf leblose Kolloide. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.*, 94, p. 190-221.

RIESSER, O. et RICHTER, F. (1925). — Weitere Beiträge zur Kenntnis der Erregungs-contractur des Froschmuskels. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 207, p. 287-301.

RIESSER, O. et SIMONSON, E. (1925). — Allgemeine Pharmakologie der Muskeln. — *Hdb. d. norm. u. pathol. Physiol.*, 8 I, 1. Teil, p. 315-368.

RITTER, A. (1798-1802). — Ritter's Beiträge zur naecheren Kenntniss des Galvanismus, 1802 (cité d'après DUBOIS-REYMOND, 1848, et PFLUEGER, 1859).

ROESNER, A. (1900). — Ueber die Erregbarkeit verschiedenartiger quergestreifter Muskeln. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 81, p. 105.

ROLLET, A. (1896). — Ueber die Veraenderunglichkeit des Zuckungsverlaufes quergestreifter Muskeln bei fortgesetzter periodischer Erregung und bei der Erholung nach derselben. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 64, p. 507-568.

ROLLET, A. (1898). — Zur Kenntniss der physiologischen Verschiedenheit der quergestreiften Muskeln der Kalt- und Warmblueter. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 71, p. 209-236.

ROSENTHAL, J. (1857). — Ueber Modification der Erregbarkeit durch geschlossene Ketten und die voltaischen Abwechslungen. (Mitgetheilt von DUBOIS-REYMOND). — Berlin. Monatsber. Dez. 1857. *Zeitschr. f. ration. Medicin.*, 4, p. 117.

ROSENZWEIG, E. (1903). — Beiträge zur Kenntniss der Tonuschwankungen des Herzens von Emys europaea. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1903, Suppl. p. 192.

ROSSBACH, M.-J. (1876). — Muskelversuche an Warmblütern. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 13, p. 607.

ROSSBACH, M.-J. et HARTENECK, K. v. (1874). — Muskelversuche an Warmblütern. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 15, p. 7.

RUSSO, G. (1926). — Sulla sede di azione della veratrina. — *Arch. di Scienze Biol.*, 9, p. 78-87.

SALMON, A. (1925). — Les mouvements automatiques qui suivent les efforts musculaires volontaires chez les sujets sains. — *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 23, p. 790.

SANDERSON, J.-B. (1895). — The electrical response to stimulation of muscle, and its relation to the mechanical response. — *Journ. of Physiol.*, 18, p. 116-159.

SANDERSON, J.-B. (1899). — On the relation of motion in animals and plants to electrical phenomena which are associated with it. (Croonian Lecture). — *Proc. of the Roy. Soc. London*, 64, p. 443, et 65, p. 56.

SANTESSON, C.-G. (1902). — Eigenthümliche Tonuschwankungen der Veratrincontractur beim Frosch. — *Centralbl. f. Physiol.*, 16, p. 225.

SANTESSON, C.-G. (1903). — Einiges über die Wirkung des Glycerins und des Veratrins auf die quergestreifte Muskelsubstanz (Frosch). — *Skand. Arch. f. Physiol.*, 14, p. 1-47.

SANTESSON, C.-G. (1925). — Ueber die Bedeutung des Aktionsstromes im Muskel. — *Skand. Arch. f. Physiol.*, 46, p. 267-278.

SCHAEFFER, H. (1920). — Beitrag zur Frage der autonomen Innervation des Skelettmuskels. I. Tiegel'sche Contractur beim Menschen. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 185, p. 42-69.

SCHAEFFER, H. (1920). — Skelettmuskel und autonomes Nervensystem. — *Berlin. klin. Wochenschr.*, 57, p. 728.

SCHELLONG, F. (1925). — *Zeitschr. f. Biol.* 82.

SCHENCK, F. (1895). — Untersuchungen über die Natur einiger Dauercontractionen des Muskels. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 61, p. 494-535.

SCHENCK, F. (1896). — Ueber den Einfluss der Spannung auf die negative Schwankung des Muskelstroms. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 63, p. 317-354.

SCHIFF, M. (1856/58). — Moleschott's Untersuchungen, 1856-1858.

SCHIFF, M. (1858/59). — Lehrbuch der Muskel- und Nervenphysiologie. — *Lahr*, 1858-59.

SCHIFF, M. (1894). — Gesammelte Beiträage zur Physiologie. — *Lausanne*, 1894, II, p. 1-124.

SCHUETZ, E. (1923). — *Zeitschr. f. Biol.* 87.

SERTOLI, E. (1882). — Contribuzioni alla fisiologia generale dei muscoli lisci. — *Rend. R. Istit. Lom.*, 1882, p. 567. *Arch. ital. de biol.*, 3, p. 78-94 (1883).

SHANER, R.-F. (1923). — On the smooth muscle in the turtle's heart. — *Anat. Record*, 25, p. 71-75.

SOMMERKAMP, H. (1928). — Das Substrat der Dauerverkürzung am Froschmuskel. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 128, p. 99-115.

STEFANI, F. (1922). — Quelques particularités des myogrammes de muscles striés, et leurs rapports avec la doctrine de la contractilité du sarcoplasma. — *Arch. ital. de biol.*, 71, p. 239.

SUGAI, K. (1930). — Der Einfluss der Temperatur auf die mehrgipfelige Zuckungsgestalt. — *The Tohoku Journ. of exp. Med.*, 16, p. 25-53.

SUGAI, K. (1930). — Ueber die Zuckungsgestalt roter Kaninchenmuskeln, besonders ihre Zweigipfelbildung. — *The Tohoku Journ. of exp. Med.*, 16, p. 424-437.

SZABUNIEWICZ, B. (1930). — Ueber die Zuckungsformen der normalen und polarisierten Muskeln bei unmittelbarer und mittelbarer Reizung. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 223, p. 775-786.

TIEGEL, E. (1876). — Ueber Muskelcontractur im Gegensatz zu Contraction. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 13, p. 71-83.

TIGERSTEDT, R. (1875). — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1875, p. 27.

TIGERSTEDT, R. (1885). — Untersuchungen ueber die Latenzdauer der Muskelzuckung in ihrer Abhaengigkeit von verschiedenen Variabeln. — *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1885 suppl., p. 111-265.

VALENTIN, G. (1855). — Grundriss der Physiologie des Menschen. — Braunschweig, 1855, p. 529.

VERZAR, F. et FELTER, M. (1914). — Untersuchungen zur Theorie der sogenannten Veratrinkontraktion. Die Wirkung von Aldehyden auf die Kontraktion des quergestreiften Muskels. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 158, p. 421-442.

VULPIAN (1857/58). — Expérience relative à la différence d'action des deux pôles de la pile sur la contractilité musculaire. — *Compt Rend. Soc. Biol.* (2), 4. *Gazette méd.* 1857, nr. 39, p. 618. — *Journ. de la physiol.*, 1, p. 569 (1858).

WACHHOLDER, K. (1930). — Die allgemeinen physiologischen Grundlagen der Neurologie. II. Allgemeine Physiologie der Muskeln. — *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete*, 2, Heft 2-4.

WACHHOLDER, K. (1930). — Untersuchungen über « tonische » und « nicht tonische » Wirbeltiermuskeln. II. und III. Mitt. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 226, pp. 255-273 et 274-291.

WOEBBECKE, E. (1913). — Ueber die Function des Veratrinmuskels bei wechselnder Belastung. — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 71, p. 157-173.

WUNDT, W. (1858). — Die Lehre von der Muskelbewegung. — Braunschweig, 1858, p. 122.

WUNDT, W. (1859). — Ueber den Verlauf idiomusculaerer Zusammenziehungen. — *Amtl. Ber. d. 34. Vers. Naturf. u. Aerzte Carlsruhe*, 1859, p. 200. Ueber den Verlauf der Muskelzusammenziehung bei directer Muskelreizung. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1859, p. 549.

WUNDT, W. (1872). — Nouveaux éléments de la physiologie humaine. — Paris, 1872.

WYSS, O.-A.-M. (1929). — Etude de la secousse vératrinique avec les ondes du double condensateur. — *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 101, p. 741.

YEO, G.-F. et CASH F.-T. (1883). — *Proc. Roy. Soc.*, 35, no. 226, p. 281.

YEO, G.-F. et CASH F.-T. (1884/85). — On the relation between the active phases of contraction and the latent period of skeletal muscle. — *Journ. of Physiol.*, 4, p. 198-221.

YOSHIDA, T. (1923). — (Japonais). — *Kyoto Igaku Zassi*, 20 (cité d'après Ishikawa, 1924).

ZENNECK, G. (1899). — Ueber die chemische Reizung nervenhaltiger und nervenloser (curaresierter) Skelettmuskeln. — *Pflueger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 76, p. 21-58.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Botanique

Le zinc chez les Végétaux

Physiologie

Les théories physiologiques du mal des montagnes

Vu et approuvé :

Paris, le 1^{er} juin 1931,

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

C. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

CAHORS, IMP. COUESLANT (*personnel intéressé*). — 42.885
